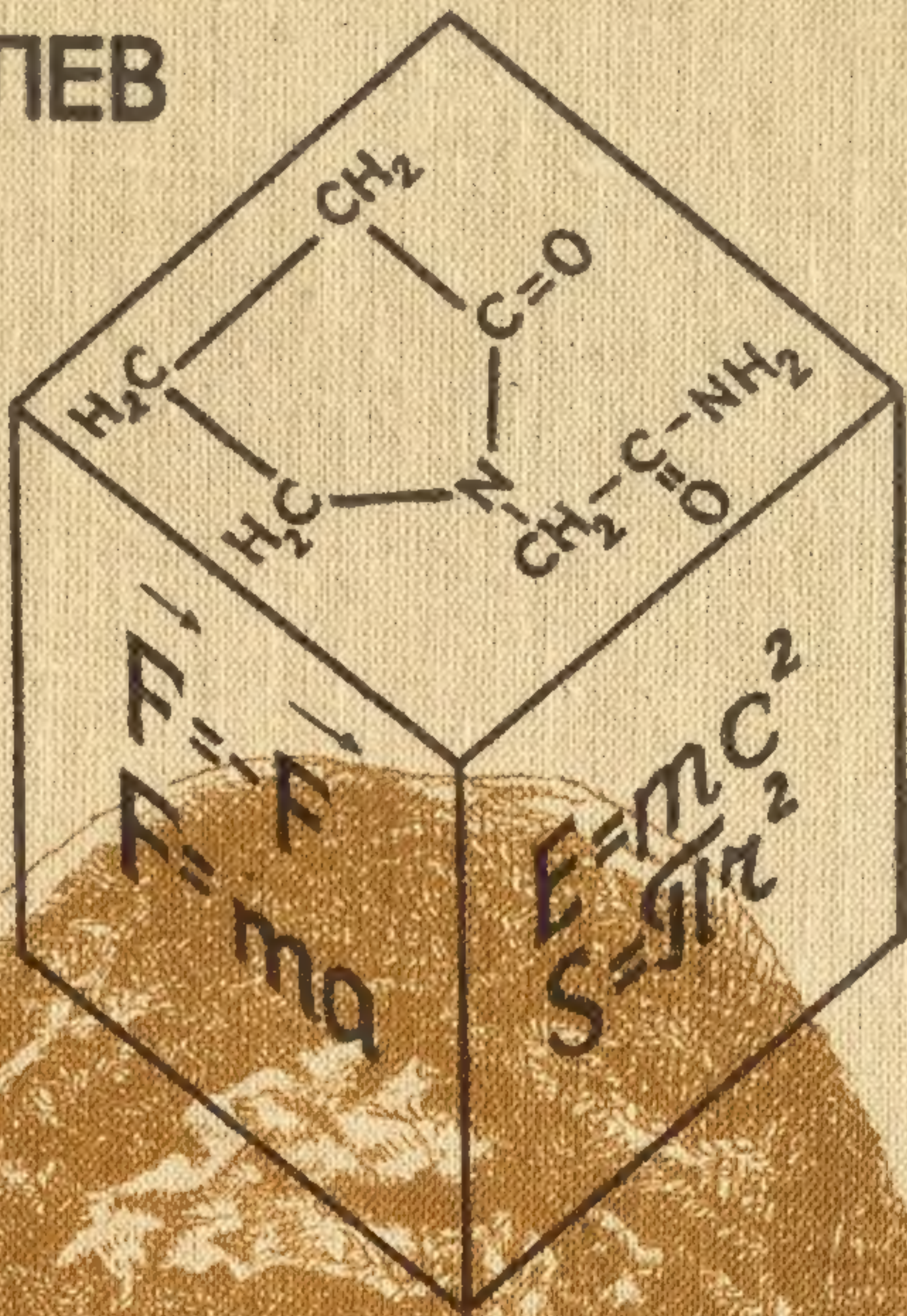


Нюотропные средства

Г. В. КОВАЛЕВ





НИЖНИЙ
КНИЖНИЙ
ИЗДАТЕЛЬСТВО



Ковалев Геннадий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР, лауреат Государственной премии Латвийской ССР, заведующий кафедрой фармакологии Волгоградского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института, руководитель НУПО «Фармакология» МЗ РСФСР — один из видных советских фармакологов, автор 320 научных работ, опубликованных у нас в стране и за рубежом, им получено 80 авторских свидетельств СССР на изобретения по новым биологически активным веществам. Профессор Г. В. Ковалев сформировал оригинальное научное направление, посвященное изучению фармакологии нейроактивных (медиаторных) аминокислот и их аналогов. Эта проблема является приоритетом советской

фармакологии и физиологии в мировой науке. В последние годы Г. В. Ковалев и его сотрудники сконцентрировали внимание на изучении ноотропных средств, их механизма действия, особенностей влияния как в физиологических условиях, так и при различных видах экспериментальной патологии. Широко известны многолетние исследования Г. В. Ковалева и его научной школы по проблемам фармакологии сердечно-сосудистой системы, вопросам фармакологической регуляции сосудистого тонуса, поиску новых кардиологических и вазоактивных средств. Его учениками являются 4 доктора и 45 кандидатов наук. Он является достойным продолжателем и преемником своих учителей академиков АМН СССР В. В. Закусова и А. В. Вальдмана.

Г. В. КОВАЛЕВ

Ноотропные средства

Волгоград 1990

ББК 52.81
К 56

Издание одобрено и рекомендовано к печати
редакционно-издательским советом
Волгоградского ордена Трудового Красного Знамени
медицинского института

Рецензенты:

И. П. Анохина — профессор, член-корр. АМН СССР,
зам. директора ВНИЦ мед.-биол. проблем наркологии МЗ СССР;
И. П. Лапин — профессор, зав. отделом психофармакологии
Ленинградского Н. И. психоневрологического института
им. В. М. Бехтерева МЗ РСФСР

Ковалев Г. В.

К56 Ноотропные средства. — Волгоград: Ниж.-Волж. кн. изд-во,
1990. — 368 с.

В книге приводятся современные данные о новейшем классе психотропных веществ — ноотропных препаратах. Рассмотрены аспекты психофизиологии памяти и обучения. В фармакологическом разделе излагаются классификация ноотропных веществ, методика их изучения в эксперименте и клинике, локализация и возможный механизм действия, фармакологические свойства и особенности ноотропных препаратов. Описаны результаты исследований по фармакологии новых ноотропов, полученных автором и его научным коллективом за последние 10 лет. Клинический раздел посвящен опыту применения ноотропов в нервно-психиатрической и наркологической практике. Сопоставляются данные советских и зарубежных клиницистов, обсуждаются клинические особенности ноотропов, рациональные показания и дозировки препаратов. В отдельной главе дается краткая характеристика ноотропов и ноотропоподобных веществ, разрешенных к применению в СССР.

Для фармакологов, физиологов, нейробиологов, терапевтов, невропатологов, психиатров, наркологов, медицинских психологов, педагогов.

К 4107030000—027
М 151(03)—90 Без объявл.

ББК 52.81

ISBN 5-7610-0329-5

© Г. В. Ковалев, 1990.

Предисловие
Глава 1. Современный
Глава 2. Методы
потенциаль
Глава 3. Изучение
основе биол
Глава 4. Клиническ
веществ
4.1. Применение
Н. В. Лебедева)
Пирацетам
Иридитол
Пантогам
Аминалон
Сермион
Кавинтон
Церебролизин
Пикамилон
Заключение
4.2. Применение
валев, А. П.
Пирацетам
Пиридитол
Пантогам
Аминалон
Фенибут
Сермион
Кавинтон
Пикамилон
Заключение
Глава 5. Лекарственные
стические функ
Пирацетам
Пиридитол
Ацефен
Пантогам
Аминалон
Фенибут
Глутаминовая
Сермион
Циннаризин
Трентал
Кавинтон

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	8
Глава 1. Современные аспекты фармакологии ноотропных веществ . . .	11
Глава 2. Методы экспериментального и клинического изучения потенциальных ноотропных средств	78
Глава 3. Изучение и поиск средств с ноотропным действием на основе биологически активных веществ	118
Глава 4. Клиническое применение ноотропных и ноотропоподобных веществ	164
4.1. Применение ноотропов в невропатологии (Г. В. Ковалев, Н. В. Лебедева)	164
Пирацетам	164
Пиридитол	175
Пантогам	180
Аминалон	182
Сермион	185
Кавинтон	191
Церебролизин	202
Пикамилон	208
Заключение	216
4.2. Применение ноотропов в психиатрии и наркологии (Г. В. Ко- валев, А. П. Музыченко)	217
Пирацетам	217
Пиридитол	250
Пантогам	262
Аминалон	265
Фенибут	271
Сермион	281
Кавинтон	282
Пикамилон	286
Заключение	294
Глава 5. Лекарственные средства, улучшающие интеллектуально-мне- стические функции (Г. В. Ковалев, Е. Л. Ковалева)	299
Пирацетам	299
Пиридитол	306
Ацефен	310
Пантогам	312
Аминалон	316
Фенибут	318
Глутаминовая кислота	324
Сермион	325
Циннаризин	329
Трентал	331
Кавинтон	334

Церебролизин	337
Пикамилон	338
ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ	344
Summary	346
Список литературы	347

CONTENTS

Introduction	8
Chapter 1. The modern aspects of nootropic drug pharmacology	11
Chapter 2. Methods of experimental and clinical investigation with reference to potential nootropic substances	78
Chapter 3. Study and screening nootropic-like compounds among biologically active substances	118
Chapter 4. Clinical application of nootropic and nootropic-like drugs	164
4.1. Application of nootropics in neuropathology (<i>G. V. Kovalev, N. V. Lebedeva</i>)	164
Pyracetam	164
Piriditol	175
Pantogam	180
Aminalon	182
Sermion	185
Cavinton	191
Cerebrolysin	202
Picamilon	208
Conclusion	216
4.2. Application of nootropics in psychiatry and narcology (<i>G. V. Kovalev, A. P. Musychenko</i>)	217
Pyracetam	217
Piriditol	250
Pantogam	262
Aminalon	265
Phenibut	271
Sermion	281
Cavinton	282
Picamilon	286
Conclusion	296
Chapter 5. Drugs that improved the intellectual function of human (<i>G. V. Kovalev, E. L. Kovaleva</i>)	299
Pyracetam	299
Piriditol	306

Acefen
 Pantogam
 Aminalon
 Phenibut
 Glutamic
 Sermion
 Cinnarizin
 Trental
 Cavinton
 Cerebrolysin
 Picamilon
 General conclusion
 References

Acefen	310
Pantogam	312
Aminalon	316
Phenibut	318
Glutamic acid	324
Sermion	325
Cinnarizin	329
Trental	331
Cavinton	334
Cerebrolysin	337
Picamilon	338
General conclusion	344
References	347

ПРЕДИСЛОВИЕ

Середина нашего столетия — время рождения психофармакологии. В 50-е годы появились первые нейролептики и небензодиазепиновые транквилизаторы, в 60-е — арсенал врачей пополнили антидепрессанты, а в 70-е — бензодиазепиновые транквилизаторы. Конец 70-х годов и последнее десятилетие — это период рождения и внедрения в клиническую практику новой группы психотропных средств, улучшающих психические процессы и названных ноотропами (от греческого «noos» — разум, ум, мысль, мышление + «tropos» — направление) препаратами. Хотя следует помнить, что один из первых препаратов этой группы ноотропил (пирацетам) был синтезирован в 1963 г. в Бельгии фирмой UCSB как циклическое производное ГАМК. Создание ноотропов и изучение механизма их действия, особенностей лечебных эффектов и клинического применения стали одним из наиболее актуальных направлений современной экспериментальной и клинической психофармакологии, неврологии и психиатрии.

Прогресс современной фармакологии и клинической медицины во многом определяется открытием новых биологически активных веществ. В последние десятилетия усилия химиков и фармакологов направлены на поиск физиологически активных веществ среди метаболитов и органических соединений, близких по строению с лекарственными препаратами. Этот путь изыскания биологически активных веществ считается наиболее перспективным. Создание на такой основе и внедрение в практику новой группы психотропных средств-ноотропов является значительным достижением психофармакологии и лекарственной терапии нервных и психических заболеваний. Ноотропные вещества — это психоаналептики, стимулирующие умственную и интеллектуальную деятельность, повышающие интегративные функции мозга, средства, улучшающие память и обучение. В более широком плане ноотропы рассматриваются как вещества, повышающие устойчивость центральной нервной системы к действию экстремальных факторов и применяемые для лечения многих расстройств, вызванных переутомлением, интоксикацией, травмой мозга, гипоксией, а также при старении, алкоголизме, эпилепсии, нарушениях мозгового кровообращения и ряде иных патологических состояний.

В последнее время свойство ноотропов повышать устойчивость человека в экстремальных условиях открыло новые перспективы их использования и у здоровых людей.

Наиболее существенным свойством ноотропов является их позитивное нейрометаболическое действие. Известно, что они различными путями усиливают метаболические эффекты гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Для них характерна оптимизация биоэнергетических процессов в нервной клетке, способность улучшать работу нейронов в условиях гипоксии, защищая мозг от ее повреждающих влияний, хотя следует заметить, что антигипоксические свойства присущи не всем ноотроп-

ным препаратам. С другой стороны, ■ ноотропам относят некоторые цереброваскулярные вещества, улучшающие мозговое кровообращение и метаболизм мозга. Сторонники такой точки зрения полагают, что церебровасодилатация — это первичное в механизме действия препаратов, а их ноотропные эффекты — это вторичное. В монографии мы не придерживаемся «жесткой» рубрикации, а относим вещества либо к ноотропам, эффект которых достигается первично посредством нейротропного и нейрометаболического действия, либо к ноотропоподобным веществам, которые улучшают интеллектуально-мнестические функции посредством церебровасодилаторных и иных свойств. Если стоять на таких позициях, то становится ясным, что число собственно ноотропов в медицинской практике в настоящее время невелико, а отечественных препаратов этого класса вообще пока нет.

Не останавливаясь на вопросах современных подходов к понятию «ноотропные средства», следует согласиться с целесообразностью использовать ■ медицинской практике ■ качестве ноотропоподобных веществ лекарственных препаратов, влияющих на гемодинамику мозга, поскольку уменьшение имеющихся при психоорганическом синдроме нарушений кровообращения мозга представляет общий патогенетический механизм для группы церебровасодилаторов и ноотропов, повышающих доставку энергетического субстрата мозгу.

В отличие от известных психостимуляторов типа кофеина или фенамина ноотропные вещества при однократном использовании в терапевтических дозах не оказывают заметного влияния на поведение животных и психические процессы у людей, для выявления терапевтического эффекта их необходимо применять длительно и систематически, не опасаясь особых побочных проявлений, т. к. ноотропы являются низкотоксичными соединениями и хорошо переносятся.

Настоящая книга является первой попыткой ■ мировой практике (как известно, до сих пор по ноотропным средствам не издано ни одной монографии ни в нашей стране, ни за рубежом) обобщить отечественный и зарубежный опыт и данные, накопленные психофармакологами, нейрофизиологами, невропатологами и психиатрами за последние 15 лет.

Писалась книга непросто и не один год. На разных этапах ее создания соавторами пытались быть некоторые крупные специалисты невропатологи ■ психиатры, а также представители других теоретических и клинических дисциплин. ■ автор чрезвычайно благодарен коллегам-соавторам, видным клиницистам проф. Н. В. Лебедевой (невропатолог) и доктору мед. наук А. П. Музыченко (психиатр), а также сотрудникам нашей лаборатории канд. биол. наук Е. Л. Ковалевой, канд. мед. наук В. А. Сажину и др. (психофармакологам и нейрофизиологам), которые нашли время и приняли активное творческое участие в создании монографии. Материалом для настоящей работы послужили экспериментальные данные, полученные нами и научным коллективом кафедры фармакологии ВолгМИ за последние 10 лет, собственные клинические наблюдения Н. В. Лебедевой и А. П. Музыченко и их сотрудников, результаты клинических испытаний новых ноотропных препаратов в Институте неврологии АМН СССР (г. Москва) и Институте общей ■ судебной психиатрии имени В. П. Сербского (г. Москва) с учетом анализа данных Фармакологического Комитета МЗ СССР.

Монография состоит из фармакологического и клинического разделов. В первом излагаются современные представления по физиологии и фармакологии памяти и обучения, классификация ноотропных веществ, методика их изучения, возможный механизм действия и т. д.

Отдельная глава посвящена результатам исследований по фармакологии новых ноотропов, полученных современными методами на кафедре фармакологии ВолгМИ. Клинический раздел посвящен опыту применения ноотропов в нервно-психиатрической и наркологической практике. Сопоставляются современные данные зарубежных и советских клиницистов, обсуждаются клинические особенности ноотропов, рациональные показания и курсовые дозировки для назначения препаратов. Последняя глава монографии посвящена краткой характеристике отдельных ноотропов ■ ноот-

ропоподобных веществ. Читатель, интересующийся конкретным препаратом и клиническими аспектами его применения, найдет в ней соответствующую информацию.

Наш труд в первую очередь адресован молодым врачам-практикам и представителям теоретических специальностей — фармакологам, физиологам, нейробиологам, а также медицинским психологам, педагогам и социологам. Надеемся, что будет полезной и интересной монография теоретикам и клиницистам, имеющим значительный опыт работы. Проблемы психических заболеваний становятся все более актуальными. Число людей, страдающих клиническими формами душевных заболеваний, продолжает возрастать. На планете у 40 миллионов жителей зафиксированы клинические формы расстройства, у 300 миллионов — пограничные состояния. В нашей стране таких больных не менее 15 миллионов, 5,5 миллиона состоят на активном учете.

Важнейшая и весьма благодарная область деятельности психофармакологов, неврологов и психиатров — профилактика. Показано, например, что, определив группы повышенного риска, можно предотвратить более 40 процентов психических заболеваний. Это особенно важно при работе с детьми и подростками, а также молодыми людьми. Известно, что 17 процентов учащихся высших учебных заведений лечатся от тяжелых неврозов. Забота о психическом здоровье населения — это и забота о его интеллектуальном уровне. Эти сведения, прозвучавшие на Всесоюзном совещании по проблемам психического здоровья (17—18 апреля 1989 г., Москва) лишний раз доказывают необходимость повышения уровня знаний по психофармакологии, профилактике и лечению нервных и психических заболеваний, актуальность создания и ускорения выхода в свет изданий по новым психотропным средствам.

Мы думаем, что настоящей монографией внесем скромную лепту в дальнейшее совершенствование лекарственной помощи страдающим пациентам всех возрастов, начиная от детского и кончая преклонным, а также здоровым людям, нуждающимся в психофармакологической коррекции.

Оставляем нашим читателям право судить об удачах и просчетах первого издания по ноотропным средствам, потому что и то, и другое, в конечном счете, — непреходящие спутники всего, на чем стоит марка «впервые». Главное все-таки в другом: книга есть, и ее могут прочитать все, кто интересуется новыми психотропными веществами, именуемыми «ноотропные средства».

*Заслуженный деятель науки РСФСР,
профессор Г. В. КОВАЛЕВ*

СОВРЕМЕН

Современная
ловечество от эн
нологических фу
в производствен
ственного труда
коренное развити
менение средств
позволяют чело
контроля и прог
вий труда являет
дающий напряж
здорового соврем
ные для многих
которых работак
ли, водолазы, по
ники, летчики и
диктуют необхо
логии — фармак
ние начало фор
тельно к задача
нагрузок, поздн
людей ответстве
Высокое пси
утомлению, кот
ческим состоян
ствиям, не безра
выполнению тех
век — безумный
и конечно же, н

Глава I

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОЛОГИИ НООТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ

Современная научно-техническая революция, освобождая человечество от энергетических, транспортных и исполнительно-технологических функций, существенно меняет роль и место человека в производственных процессах за счет все возрастающей роли умственного труда (Б. В. Ломов, 1967; Ю. Г. Бобков и соавт., 1984). Ускоренное развитие комплексной механизации и автоматизации, применение средств электроники и кибернетики все в большей степени позволяют человеку выполнять в основном функции управления, контроля и программирования машин. Особенности новых условий труда является дефицит времени для принятия решений, рождающий напряженность и часто срыв умственной деятельности у здорового современного человека. Стресс и гиподинамия, характерные для многих операторских профессий, экстремальные условия, в которых работают специалисты мирных профессий (горноспасатели, водолазы, полярники и т. д.) или военных профессий (подводники, летчики и т. д.) — эти новые факторы современной жизни диктуют необходимость развития нового направления в фармакологии — фармакологии «здорового человека». Это новое направление начало формироваться с конца 50-х годов вначале применительно к задачам восстановления спортсменов после интенсивных нагрузок, позднее акцент был смещен в основном на деятельность людей ответственных и опасных профессий.

Высокое психологическое напряжение приводит к быстрому утомлению, которое, хотя и является нормальным психофизиологическим состоянием человека, однако может приводить к последствиям, не безразличным для здоровья человека, и готовности его к выполнению тех или иных задач. Недаром говорят: «Усталый человек — безумный человек». Усталый человек раздражителен, злобен и, конечно же, неспособен (И. И. Брехман, 1976). В условиях эмоционального напряжения нарушается процесс анализа обстанов-

ки и синтеза формирования плана оптимальной стратегии деятельности (А. В. Вальдман, 1979), происходит резкое снижение активности или отказ от работы в целом.

В настоящее время растет интерес к лекарственным препаратам, область применения которых расширена до использования их здоровыми людьми, находящимися в условиях длительного и интенсивного эмоционального напряжения. Психотропные средства при этом оцениваются не только в аспекте их действия на эмоциональную реактивность, но и психофизиологическую структуру поведения, на процессы переработки информации, на адекватность ответного реагирования в условиях социального взаимодействия.

Анализ прогнозов по созданию биологически активных средств к 2000 году (И. И. Брехман, 1976) показал, что на 22 прогноза приходится 8, относящихся к фармакотерапии (лечение больных), а 17 направлено на использование лекарственных средств здоровыми. Имеется группа прогнозов, фиксирующих внимание науки на разработке лекарственных средств, снижающих утомляемость, улучшающих память, аналитические возможности и способности к обучению, а также изменяющих настроение и даже характер людей. По некоторым прогнозам, к 1990 году каждый человек в той или иной мере будет прибегать к такого рода средствам: одни постоянно, другие — время от времени (И. И. Брехман, 1980).

Среди средств, улучшающих умственную работоспособность, особое место занимают ноотропные препараты, создание которых относят к достижениям последних лет в области фармакологии. Признано, что это — вещества метаболического типа действия, которые способны активировать пластические процессы в центральной нервной системе, улучшать энергетический статус нервных клеток, повышать их устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза, оказывать положительное влияние на высшие психические функции головного мозга. Модально-неспецифическое церебропротективное действие ноотропных веществ представляет наибольший интерес для «фармакологии здорового человека», так как тесным образом связано с их возможным практическим использованием как средств профилактики срыва умственной работоспособности при воздействии комплекса экстремальных факторов.

Актуальным является применение ноотропных средств в современной терапии психических заболеваний. Прежде всего следует отметить эффективность этих препаратов при широком круге психоорганических синдромов различного генеза (сосудистого, травматического, интоксикационного, инфекционного и т. д.), в формировании которых принимает участие гипоксический фактор (А. И. Нисс и соавт., 1983). Важным аспектом применения ноот-

ропных средств является их корректирующее влияние на побочные эффекты, связанные с использованием нейролептиков, антидепрессантов и транквилизаторов. Ноотропные препараты выполняют роль «терапии прикрытия» для снятия тяжелого течения «синдрома отмены» (А. И. Нисс и соавт., 1977). Хорошо зарекомендовали себя ноотропные препараты в качестве антиалкогольных средств, ускоряющих выход из делириозного состояния и улучшающих течение постделириозного состояния. Широкое применение ноотропов в педиатрии обусловлено не только назначением их при различных психических нарушениях, но также использованием в акушерской практике при асфиксии новорожденных, родовых травмах; в постоперационном периоде при опухолях головного мозга, детских церебральных параличах, энурезе, гиперкинезах, заикании и др.

Очень перспективным считается применение ноотропных препаратов в геронтологии. Рассматривая старость как нормальный физиологический процесс, необходимо отметить, что ряд возрастных изменений в центральной нервной системе становится основой многих заболеваний в старости. Геропсихиатрические болезни характеризуются наличием развивающегося самоподдерживающегося «порочного» психопатологического цикла. Ноотропные средства могут оказать благоприятное воздействие во многих точках этого цикла (рис. 1), в частности, на этапах, характеризующихся гипоксией, гибелью нервных клеток, недостаточностью умственных функций, для предупреждения аффективных состояний.

Фармакологическая коррекция интеллектуальных способностей человека становится объектом пристального внимания в наши дни. Сформулирован социальный заказ Министерства здравоохранения на разработку и воспроизводство лекарственных средств, в которых испытывает наибольшую потребность практическое здравоохранение. В основных направлениях разработки лекарственных средств, применяемых в психиатрии, наркологии и неврологии, указывается на необходимость поиска новых лекарственных средств, стимулирующих процессы памяти и обучения, и создание ноотропов пролонгированного действия.

Таким образом, вещества нового класса психотропных средств — ноотропы — это не только лекарства для больных, но и лекарства для здоровых. Человечество желает стать моложе, полнее использовать возможности умственных способностей: усилить память, улучшить ее качество, чтобы в старости память служила человеку так же хорошо, как и его интеллектуальные способности. Крупные исследователи, работающие в области создания новых ноотропных средств, придерживаются оптимистического предположения, что к 1995 году человечество научится улучшать свою память



Рис. 1. Вмешательство ноотропов (Н_{оо}) в различные этапы геронтопсихиатрического цикла (по Lehman, 1975 — цит. по Giurgea, 1976)

и способности к обучению (Masmen, 1976; Benešova, 1979). Новые прогностические данные позволяют предполагать, что к 2000 году появятся более специфические средства лечения основных психозов, деменции, неврозов и отставания умственного развития. Можно ожидать внедрения в лечебную практику препаратов на основе нейромедиаторов, новых регуляторов интенсивности и продолжительности сна, бодрствования и внимания, препаратов, укрепляющих память, а также средств профилактики старения головного мозга (Mars, 1984).

1.1. Ноотропы — новый класс психотропных средств

Определение понятия «ноотроп». Появление термина «ноотроп», «ноотропное средство» связано с обнаружением нового типа фармакологического воздействия лекарственного средства на центральную нервную систему.

Этот тип психотропного действия обнаружили при изучении

свойств пирацетама, который, начиная с 1963 года, исследовали как антикинетическое средство в исследовательской лаборатории фирмы UCSB (Бельгия) — одной из крупнейших фармацевтических фирм Западной Европы. Эта фирма в свое время создала психотропное средство атаракс (гидроксизин) — первое транквилизирующее средство, давшее название новому классу психотропных средств — атарактики. В 1972 году исследователь этой фирмы Джурджеа (Giurgea) и сотрудники установили, что под влиянием пирацетама облегчаются процессы обучения, улучшается память.

Последующие исследования позволили установить, что действие пирацетама не сопровождается побочными эффектами, характерными для действия психостимулирующих средств: двигательное и речевое возбуждение, истощение функциональных возможностей организма, привыкание и пристрастие.

Результаты этих исследований побудили Джурджеа поднять вопрос о необходимости введения нового класса веществ в классификацию психотропных средств — класса ноотропов (Giurgea, 1972, 1973, 1976).

Создание ноотропной концепции явилось крупным вкладом в развитие психофармакологии как в аспекте ее прикладного значения, так и в плане развития ее фундаментальных представлений.

Ноотропы (от «ноос» — мышление, разум; «тропос» — стремление, сродство), по определению Giurgea (1972), — это вещества, оказывающие специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга, стимулирующие обучение и память, улучшающие умственную деятельность, повышающие устойчивость мозга к повреждающим факторам, улучшающие кортикально-субкортикальные связи. Автор отмечает, что по действию пирацетам отличается от других психотропных препаратов. Особенностью действия пирацетама — родоначальника класса ноотропов — являлось отсутствие в его психофармакологическом спектре каких-либо свойств, определяющихся по тестам обычного фармакологического скрининга, наряду с выраженным положительным влиянием на нейрометаболизм и энергетику мозга. Изучение свойств пирацетама в последующие 10 лет сотрудниками этой фирмы и другими исследователями не только обогатило клинику новым эффективным средством, но и дало толчок к созданию иных высокоактивных психотропных соединений с подобным типом действия. Есть ряд синонимов для обозначения веществ этой группы: нейродинамические, нейрорегуляторные, нейроанаболические или эуотрофические средства. В последнее время предлагается термин «нейрометаболические церебропротекторы» (А. И. Нисс, И. Г. Авруцкая, 1983). Эти названия выражают общее свойство ноотропных препаратов стимулировать обменные процессы в нервной ткани, особенно при различных на-

рушениях (аноксии, интоксикации, травмы и т. д.), доводя уровень обмена веществ, измененного патологическим состоянием, до уровня оптимально функционирующих нейронов.

Проблемы классификации ноотропных средств. Общепринятой классификации ноотропных средств пока не существует. По принятой в 1967 году ВОЗ классификации психотропных средств (табл. 1) ноотропы не входили ни в один из перечисленных классов (Giurgea, 1976).

Таблица 1

Классификация психотропных средств
(ВОЗ, 1967)

Нейролептики	Фенотиазины Бутирофеноны Тиоксантины Производные резерпина Бензоквинолидины
Седативные анксиолитики	Мепробамат Диазепоксиды Барбитураты
Антидепрессанты	Ингибиторы МАО Трициклические соединения
Психостимуляторы	Амфетамин Метилфенидат Кофеин
Психодислептики (галлюциногены)	ЛСД Мескалин Псилоцибин Диметилтриптофан Каннабис (маришуана, гашиш и др.)

Поскольку ноотропы являются центрально-действующими средствами, возникает необходимость определить место этой группы среди других психотропных соединений.

Проблема классификации ноотропных средств состоит не только в том, что это принципиально новый класс биологически активных веществ. Существует более широкая проблема для классификации всей группы психотропных средств. И эта проблема связана с тем, что клиническое применение психотропных средств не всегда совпадает с данными экспериментальной фармакологии, полученными в опытах на животных. Клиническая классификация средств, применяемых в психиатрии, по Дилэй и Дэникер (Delay, 1959; Deniker, 1967), содержит 3 основные группы: психодислептики, психоаналептики и психолептики (рис. 2).

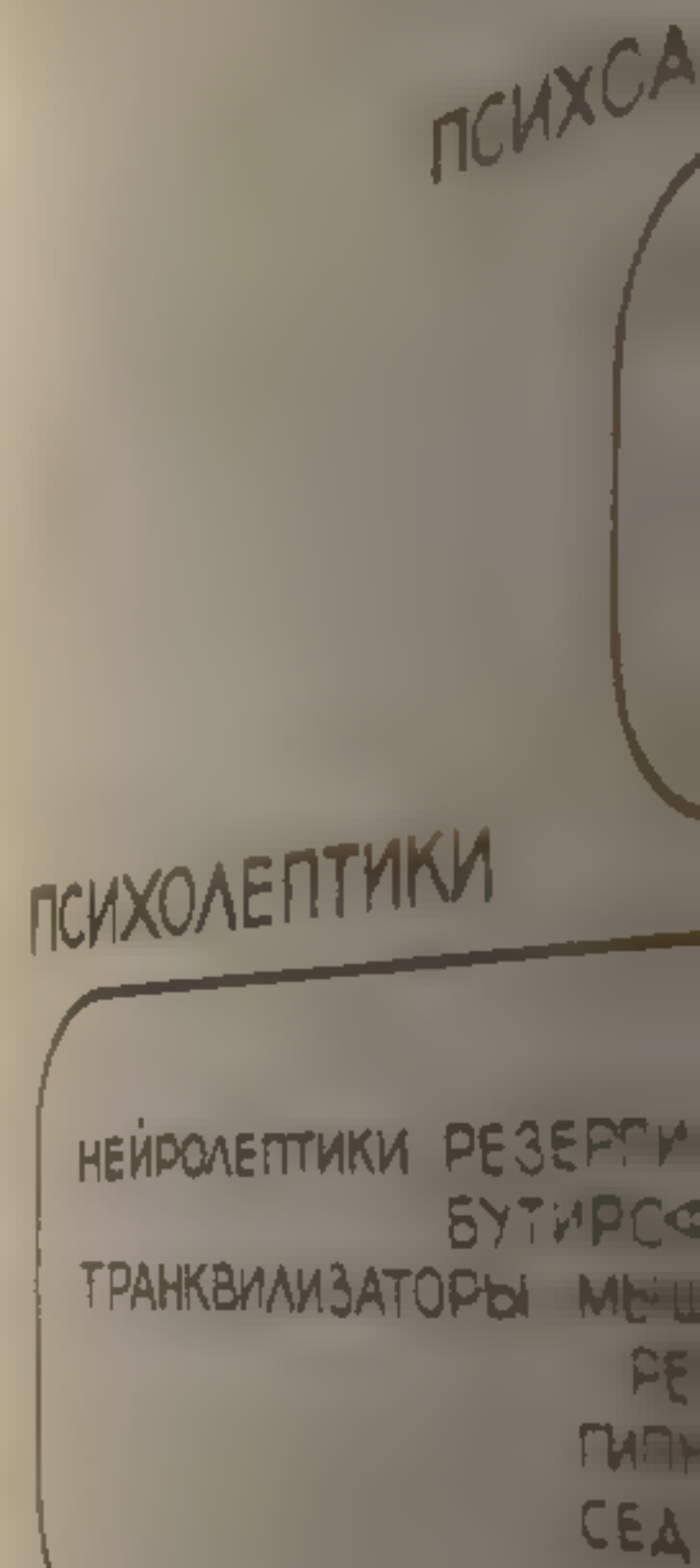


Рис. 2. Классификация психотропных средств по Дилэй и Дэникер

Согласно приведенной классификации психотропных средств, ноотропы частично помещаются в класс психолептиков (включив часть психостимуляторов и включив часть психодислептиков) и определяют место ноотропов в отдельный класс психотропных веществ в соответствии с известными свойствами. Если нет необходимости создавать новый класс, то в нашей стране принята предложенная академиком В. П. Зинченко классификация психотропных средств по их влиянию на деятельность человека.

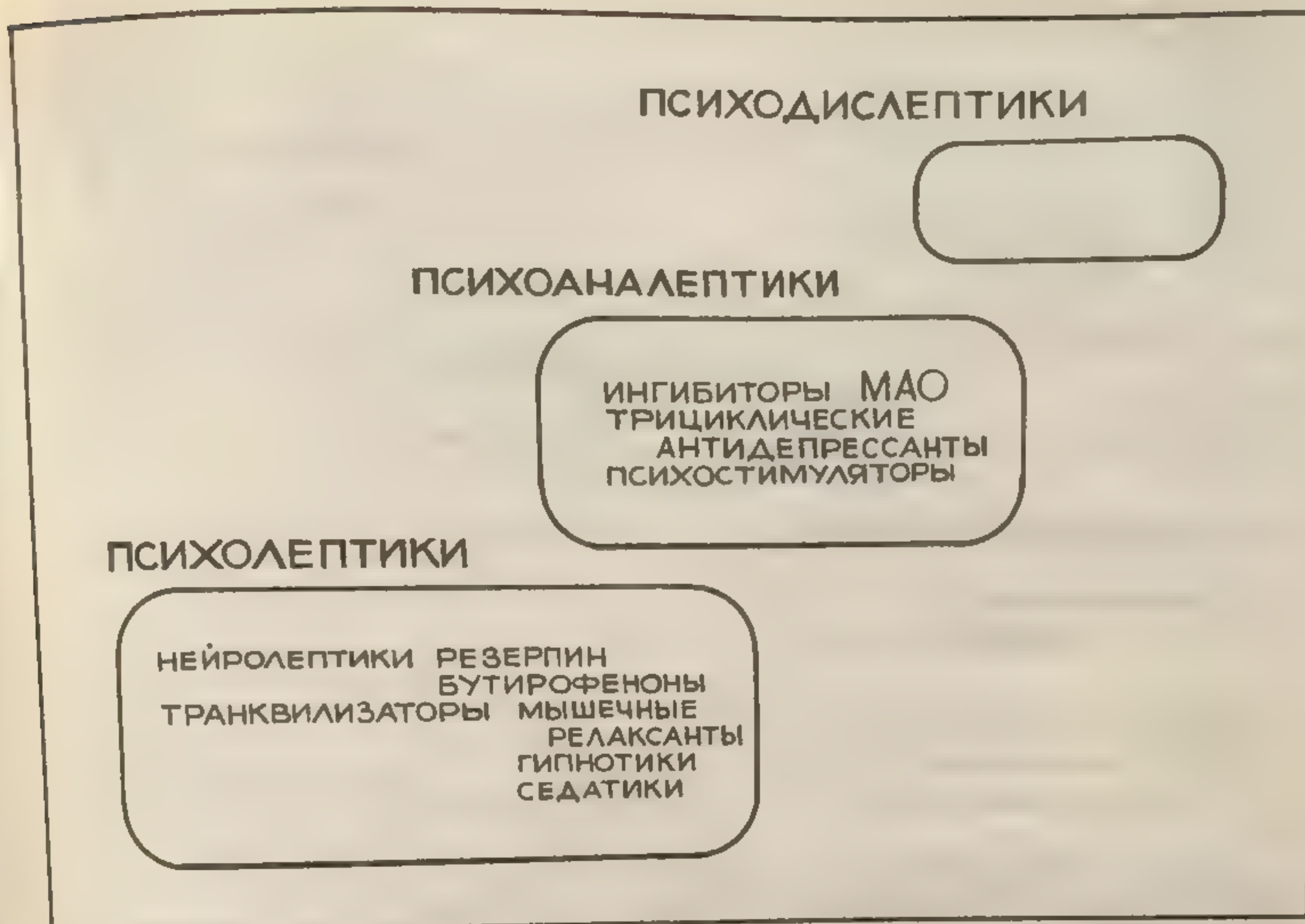


Рис. 2. Классификация психотропных средств по Дилэй и Дэникер (Giurgea, 1976)

Согласно приведенной классификации, Giurgea предложил отнести ноотропы частично к группе психоаналептиков (рис. 3).

Поместив ноотропные средства между психоаналептиками (стимулирующими средствами) и психолептиками (угнетающими средствами) и включив часть площади, отведенной ноотропам, в область, занимаемую психоаналептиками, Giurgea, таким образом, попытался определить место ноотропов в классификации и подчеркнуть их активирующее влияние на психику. Настаивая на выделении ноотропов в отдельный класс психотропных средств, Giurgea апеллирует к известному высказыванию F. Berger (1968): «Важно классифицировать вещества в соответствии с их фармакологическими свойствами. Если нет класса, к которому можно отнести новое вещество, необходимо создать новый класс, и это предпочтительней, чем втискивать новое вещество в рамки старых категорий» (Giurgea, 1976).

В нашей стране принята классификация психотропных средств, предложенная академиком АМН СССР В. В. Закусовым (табл. 2).

В этой общей классификации вещества, активирующие интеллектуальную деятельность, повышающие умственную работоспособ-

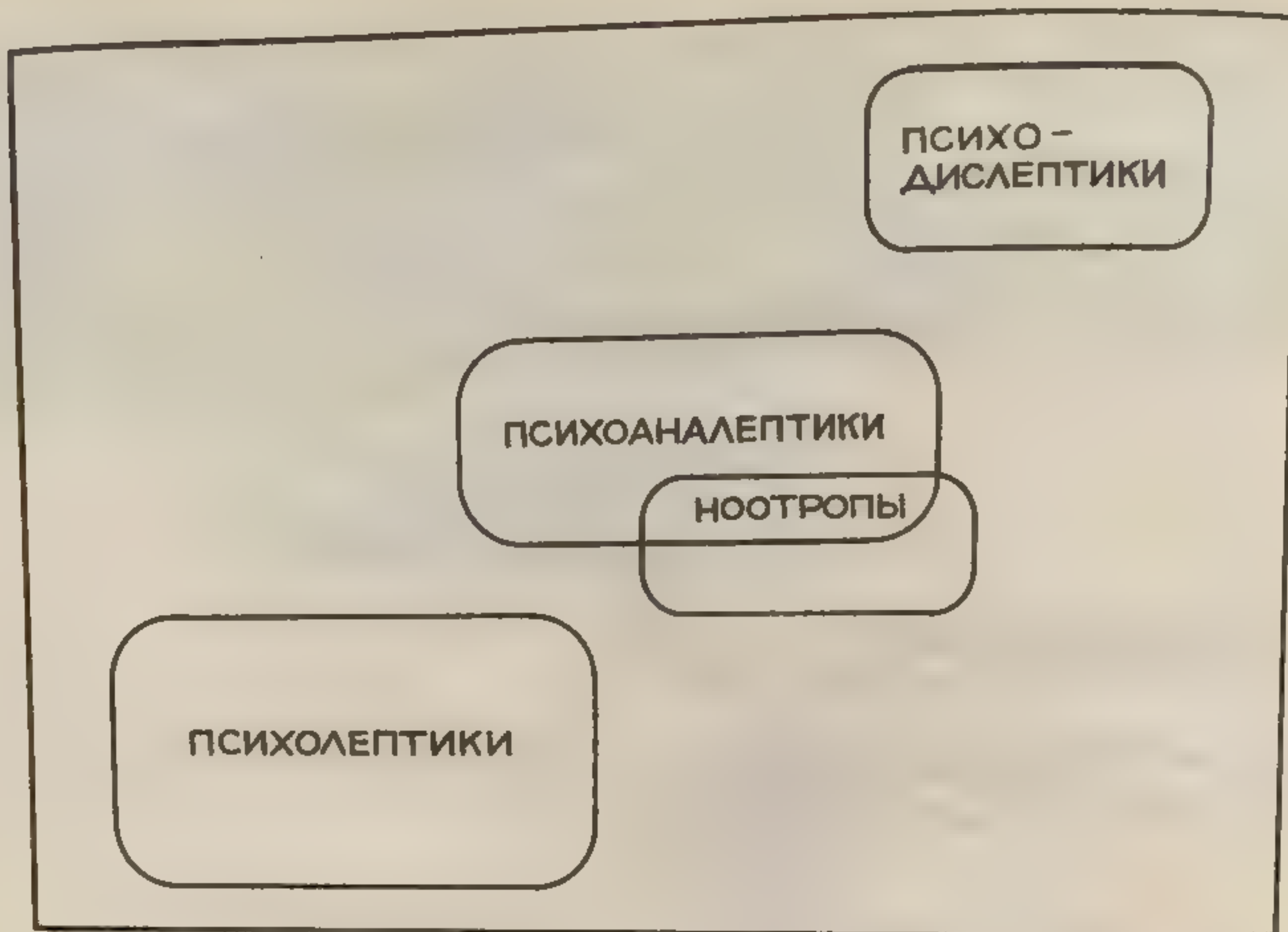


Рис. 3. Положение ноотропов в классификации психотропных средств по Дилэй и Дэникер (Giurgea, 1976)

ность, отнесены к психостимуляторам типа кофеина, фенамина и др.

В последующие годы в связи с появлением новых психостимуляторов, различающихся по механизму действия и вызываемых ими эффектов, была предпринята попытка внести более подробную классификацию веществ этой группы. Прежде всего выделили группу психомоторных и психометаболических стимуляторов центральной нервной системы. Считается, что ноотропным эффектом могут обладать средства из обеих групп (Э. Б. Арушанян, Ю. А. Белозерцев, 1979). Однако психомоторные стимуляторы, оказывая влияние на холин- ■ адренергическую нейромедиацию, повышают не только умственную работоспособность, но активируют моторные функции, изменяют деятельность внутренних органов, вызывают быстрое истощение функциональных возможностей организма. Поэтому истинными ноотропными средствами могут считаться лишь психометаболические стимуляторы, основным эффектом которых является избирательная активация энергетического обмена ■ нервных клетках.

В настоящее время классификация ноотропных средств пересматривается ■ уточняется с учетом спектра фармакологической активности психотропных препаратов (Э. Ф. Лаврецкая, 1985). В частности, группу веществ, относящихся к психостимуляторам, разде-

Депримирующие
Наркотические вещества
(этанол, диэтиловый эфир,
кислота азотная, гексенал, гипно-
т. д.)
Снотворные
(барбитураты и др.)
Анальгетики наркотиче-
(морфин, промедол и др.)
Нейролептики
(аминазин, трифтазин, галоперидол)
Транквилизаторы
(производные бензодиазепи-
нитразепам и др.; производные
сукциновой кислоты: амизил, ме-
феналексан и др.)
Влияют на типичные, в с-
влияние на все сферы
ны, пиперидины, пурин-
зывают избирательное
ры психической деятель-
такое уточнение не поз-
класса ноотропов.
Исследователи-клини-
ществ со специфическ-
ной функцией (А. И. Г-
циям ВОЗ о рубрифика-
их фармакологическо-
Однако необходимо
средств является возм-
для больных, так и для
при естественном стар-
термина «ноотроп» ка-
му, «гаснущему» либо
в связи со стрессом,
биологическими или
организм здоровых или с-
По-видимому, след-
признака нового клас-
ноотропных средств,
2»

О -
ЕПТИКИ

Таблица 2

Классификация психотропных средств
по В. В. Закусову (1976)

Депримирующий тип	Стимулирующий тип
Наркотические вещества (этанол, диэтиловый эфир, фторотан, закись азота, гексенал, тиопентал натрия и т. д.)	Психостимуляторы (кофеин, фенамин, сиднокарб и др.)
Снотворные (барбитураты и др.)	Аналептики (коразол, кордиамин, бемеGRID и др.)
Анальгетики наркотические (морфин, промедол и др.)	Антидепрессанты (трициклические: имизин, амитриптилин и др.; ингибиторы моноаминооксидазы: ипразид, ниламид, трансамин)
Нейролептики (аминазин, трифтазин, галоперидол и др.)	Психотомиметики (диэтиламид лизергиновой кислоты, гашиш и др.)
Транквилизаторы (производные бензодиазепина: диазепам, нитразепам и др.; производные дифенилуксусной кислоты: амизил, метамизил и др.)	

ляют на типичные, в спектре активности которых стимулирующее влияние на все сферы психической деятельности (фенилалкиламины, пиперидины, пурины, сиднонимины), и атипичные, которые оказывают избирательное стимулирующее действие на отдельные сферы психической деятельности — «ноотропы». Но в принципе даже такое уточнение не позволяет достаточно четко определить границы класса ноотропов.

Исследователи-клиницисты настаивают на выделении класса веществ со специфической нейрометаболической церебропротективной функцией (А. И. Нисс и соавт., 1983), апеллируя к рекомендациям ВОЗ о рубрикации лекарственных средств в соответствии с их фармакоклинической характеристикой и механизмом действия. Однако необходимо подчеркнуть, что особенностью ноотропных средств является возможность их применения в равной степени как для больных, так и для здоровых людей в экстремальных ситуациях, при естественном старении, при переутомлении. Привлекательность термина «ноотроп» как раз и состоит в том, что он обращен к разуму, «гаснущему» либо в связи с патологическими процессами, либо в связи со стрессом, обусловленным физическими, химическими, биологическими или социальными факторами, действующими на организм здорового человека.

По-видимому, следует признать, что для выделения основного признака нового класса не следует обращаться к таким свойствам ноотропных средств, как церебропротекция, улучшение мозгового

фенамина и др.
психостимуля-
заемых ими
робную класси-
или группу пси-
ентральной нер-
могут обладать
озерцев, 1979).
ание на холин-
олько умствен-
функции, изме-
ыстрое истоще-
этому истинны-
психометаболи-
является изби-
рвных клетках.
х средств пере-
ологической ак-
зя, 1985). В част-
уляторам, разде-

метаболизма, так как в конечном счете они составляют неспецифическое воздействие веществ на структуры мозга. Конечным результатом такого воздействия также является улучшение умственной работоспособности и интеллектуальных функций.

Однако повысить или оптимизировать умственную деятельность можно не только путем активации энергозависимых и энергопродуктивных процессов в нейронах. Необходимые положительные результаты можно достичь влиянием на эмоциональный статус, уровень возбудимости и общий тонус мозга, уровень нейромедиации и т. д. Разработана рабочая классификация фармакологических средств, оптимизирующих умственную работоспособность (Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, 1982), в которой ноотропы выделены как часть подгруппы веществ, активирующих энергетический обмен и пластический обмен мозга (табл. 3).

Таблица 3

**Рабочая классификация фармакологических средств,
оптимизирующих умственную работоспособность
(по Ю. Г. Бобкову, В. М. Виноградову, 1982)**

1. Повышают общий тонус мозга и уровень эмоционального реагирования:
 - адреномиметики непрямого действия: фенамин, центедрин, сиднокарб, катовит, реактиван и др.;
 - ингибиторы фосфодиэстеразы и антагонисты аденозина: кофеин, теofilлин и другие ксантины;
 - стимуляторы центральной нервной системы с общетонизирующим действием: стрихнин, секуринин, эхинопсин, китайский лимонник, левзея и др.;
 - антидепрессанты с преобладанием тимолептического и активирующего эффектов: ниламид и другие.
 2. Активируют медиацию в структурах мозга, имеющих отношение к процессам обучения:
 - антихолинэстеразные препараты: галантамин и другие;
 - олигопептиды «памяти»:
- фрагменты АКТГ, кортикотропин, МСГ, лизинвазопрессин и др.
3. Активируют энергетический обмен и пластический обмен мозга:
 - психоэнергизаторы и ноотропные средства: пирацетам, дебрумил, тонибрал, мефексамид, панклар, эуклидан и др.;
 - актопротекторы типа пирувата и сукцината гутимины;
 - этимизол и аналоги;
 - оротат, рибоксин, РНК и продукты ее деградации.
 4. Оптимизируют эмоциональный статус и уровень возбудимости мозга в стрессовых ситуациях и у больных:
 - транквилизаторы (анксиолитики) различных групп;
 - антидепрессанты с преобладанием седативного действия;
 - бета-адренолитики типа анаприлина.

Эта классификация, по-видимому, тоже неполна и ждет своего завершения. В частности, в одну из групп веществ, оптимизирующих умственную работоспособность, необходимо выделить вещества, улучшающие мозговой кровоток, типа кавинтона, ницерголина, наф-

тидрофурила и др. Оди
наиболее полно класси
улучшающих интелекту
воздействии стресса и
веществ, выделенных
ства (см. п. 3 в табл. 3).
низму как средства, улу
лее по общности хими
(дебрумил, этирацетам,
нол), никотиновой (эук
сины (ацефен, тимодин
вать вещества, относим
добный вывод напрашив
момент времени литерат
ропными свойствами. В
ными средствами назван
дигидроэрготоксин, винк
деанол, актебрал, церути
Kumpei, 1979; Scandia, 1
лия оротат (Н. Н. Карки
е. а., 1981); церебролизин
рат натрия, фенибут, эти
1983; М. Д. Машковский,
Borodkin e. a., 1968; Ю. Б
гие. Как видим, перечисл
свое определенное место
как в п. 3, охватывающем
в других пунктах этой с
Последней по времен
(1989), которая ноотроп
образом.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- I. Производные пирролидина: оксирацетам, прамирацетам.
- II. Производные диметилфенила: ацефен, меклофен.
- III. Производные пиридола: гаммалон, натрия оксibu.
- IV. Производные ГАМК: мин, хидергин и др.
- V. Цереброваскулярные средства.
- VI. Нейропептиды и их ана.

тидрофурила и др. Однако приведенная рабочая схема отражает наиболее полно классификацию центрально действующих веществ, улучшающих интеллектуально-мнестические функции в норме и при воздействии стресса или при патологии. Если в этой схеме группу веществ, выделенных как психоэнергизаторы и ноотропные средства (см. п. 3 в табл. 3), обозначить по их нейрохимическому механизму как средства, улучшающие нейрональный метаболизм, и далее по общности химических структур: производные пирацетама (дебрумил, этирацетам, анирацетам и др.), деанола (панклар, деанол), никотиновой (эуклидан) и янтарной (тонибрал) кислот, ауксины (ацефен, тимодин) и другие — это позволит классифицировать вещества, относимые различными авторами к ноотропам. Подобный вывод напрашивается при анализе обширной в настоящий момент времени литературы по лекарственным средствам с ноотропными свойствами. В частности, ноотропами или ноотропоподобными средствами названы: пирацетам, пиритинол, центрофеноксин, дигидроэрготоксин, винкамин, дефенилгидантоин, нафтидрофурил, деанол, актебрал, церутил, цикланделат, кавинтон (Giurgea, 1978; Kumpel, 1979; Scandia, 1979; Schmidt, 1986); оротовая кислота, калия оротат (Н. Н. Каркищенко, М. И. Хайтин, 1985, 1986; Jonkov e. a., 1981); церебролизин, аминалон, пасилан, церебрал, оксибутират натрия, фенибут, этимизол и антифеины (А. И. Нисс и соавт., 1983; М. Д. Машковский, 1983; Ю. С. Бородкин, Ю. В. Зайцев, 1984; Borodkin e. a., 1968; Ю. В. Зайцев и соавт., 1988) и некоторые другие. Как видим, перечисленные фармакологические средства имеют свое определенное место в классификации, приведенной в табл. 3, как в п. 3, охватывающем основную массу ноотропных средств, так и в других пунктах этой схемы.

Последней по времени является классификация Т. А. Ворониной (1989), которая ноотропные препараты представила следующим образом.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВЕЩЕСТВ С НООТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

- I. Производные пирролидона: пирацетам, этирацетам, анирацетам, оксирацетам, прамирацетам, дипрацетам, ползирацетам и др.
- II. Производные диметиламиноэтанола: диметиламиноэтанол, диманол ацеглюмат, меклофеноксат, эуклидан и др.
- III. Производные пиридоксина: пиритинол, гутимин.
- IV. Производные ГАМК: никотиноил ГАМК, фенибут, пантогам, гаммалон, натрия оксибутират и др.
- V. Цереброваскулярные средства: ницерголин, винпосетин, винкамин, хидергин и др.
- VI. Нейропептиды и их аналоги: АКТГ и его фрагменты, вазопрес-

сины и окситоцин, тиролиберин и меланостатин, эндогенные опиоиды, пироглютамил, дипептиды.

VII. Антиоксиданты: 2-этил-6-метил-3-оксипиридин, ионол.

VIII. Разные вещества с компонентом ноотропного действия: этимизол, оротовая кислота, метилглюкооротат, оксиметацил, нафтидрофурил, ксантинолникотинат, жень-шень, лимонник и др.

Как следует из классификации Т. А. Ворониной (1989), группа ноотропов чрезвычайно разнообразна, как по химическому строению, так и по механизмам действия. Однако, все эти вещества объединены однонаправленностью основного ноотропного эффекта, определяющего их влияние в клинике, а именно, способного повышать устойчивость мозга к различным вредным воздействиям, улучшать процессы обучения и памяти.

Развитие фармакологических исследований в направлении поиска новых ноотропных средств, проявляющих большую фармакологическую активность, привело к расширенному толкованию ноотропной концепции. По мнению V. Scandia (1979) — медицинского директора бельгийской фирмы UCB, где был создан и изучен первый ноотроп — пирацетам, неверное или бессистемное использование ноотропной концепции является отражением отсутствия общей точки зрения не только между фармакологами и психиатрами, но и между самими экспериментаторами-фармакологами. Ниже мы вернемся еще к проблеме требований, которые предъявляются к фармакологическим свойствам ноотропов. Сейчас же отметим, что если первоначально ноотропы клинически оценивались как средства для лечения преимущественно психоорганических расстройств сосудистого, травматического и токсического генеза, то в дальнейшем область применения ноотропов расширилась, охватывая и функциональные расстройства, в частности, эндогенные психозы (Benešova, 1979). Более того, ноотропы стали применять как средства комплексной терапии для купирования острых и хронических осложнений нейрорепитической терапии. Таким образом, в общий спектр «физиологического» действия ноотропов клиницисты включают психостимулирующее, транквилизирующее, психонейрорегулирующее и нормализующее моторную деятельность действие (А. И. Нисс, 1984). Необходимо признать правомерность разграничению мнестического действия (А. И. Нисс, 1984), поскольку улучшение мнестических возможностей является лишь одной из предпосылок интеллектуальных функций, а познавательную деятельность никак нельзя свести к процессам памяти. Разные исследователи называют ноотропами вещества различного химического строения, относящиеся к различным фармакологическим классам, но в той или иной степени обладающие свойством оптимизировать умственную работоспособность. Очевидно, что не всякий «оптимизатор» — ноотроп,

но вместе с тем средствами
условиях, оказывают не
правильно выделять в н
перебродотективный
что в будущем, по мере
тропов будет подразде
щие восстановление фун
лическому эффекту, и м
ния (А. И. Нисс и соавт.
Сейчас наблюдается не
действия клиницистами
Психиатры и невропатол
которые своим конечным
протективное действие п
навливают или способст
ности индивида, нарушен
ниями. Экспериментатор
состояний на животных,
ный, антиамнестический
Поэтому, определяя ноо
тегративные механизмы
планирующие, программ
кортикальных структур
повреждающим воздействи
тропоподобных веществ,
дованными путями: повре
мозговое кровообращени
психические функции в
В целом все лекарства
относят к веществам, улу
(ноотропы, ноотропопод
в 5 групп (таблица 4).

1.2. Фармакол
Пожалуй, наиболее сл
ных средств является воп
или процессы, протекающ
лено действие ноотропов?
явилась бы возможность
фикации веществ этого р
более определенное выб
ных веществ. Конечным
является улучшение проце

но вместе с тем средства, улучшающие работу мозга в различных условиях, оказывают ноотропоподобное действие. Вероятно, более правильно выделять в ноотропном эффекте лекарственных средств церебропротективный и мнемотропный компоненты. Есть мнение, что в будущем, по мере пополнения новыми препаратами, класс ноотропов будет подразделяться на церебропротекторы, обеспечивающие восстановление функций мозга благодаря своему нейрометаболическому эффекту, ■ мнемотропы — стимуляторы памяти и обучения (А. И. Нисс и соавт., 1978, 1981; А. И. Нисс, 1983; Scandia, 1979). Сейчас наблюдается некоторое расслоение ■ оценке ноотропного действия клиницистами и экспериментаторами-фармакологами. Психиатры и невропатологи называют ноотропами все те вещества, которые своим конечным клиническим результатом имеют церебропротективное действие при органических поражениях мозга, восстанавливают или способствуют развитию интеллектуальной деятельности индивида, нарушенной различными патологическими состояниями. Экспериментаторы, работающие с моделями патологических состояний на животных, могут ориентироваться лишь на мнемотропный, антиамнестический компонент действия ноотропных средств. Поэтому, определяя ноотропы как средства, активизирующие интегративные механизмы мозга (хранение информации и обучение, планирующие, программирующие ■ контролирующие функции неокортикальных структур переднего мозга, резистентность мозга к повреждающим воздействиям), необходимо выделить и группу ноотропоподобных веществ, которые улучшают работу мозга опосредованными путями: повышая устойчивость к гипоксии, улучшая мозговое кровообращение, оказывая нормализующее действие на психические функции в условиях стресса и т. д.

В целом все лекарственные средства, которые в настоящее время относят ■ веществам, улучшающим память в норме и при патологии (ноотропы, ноотропоподобные препараты и др.), можно выделить ■ 5 групп (таблица 4).

1.2. Фармакологические «мишени» ноотропов

Пожалуй, наиболее сложным вопросом в фармакологии ноотропных средств является вопрос о том, на какой материальный субстрат или процессы, протекающие ■ этом субстрате, должно быть направлено действие ноотропов? Возможно, с решением этого вопроса появилась бы возможность и конкретной фармакологической классификации веществ этого нового вида психотропного воздействия, и более определенного выбора методов для поиска новых ноотропных веществ. Конечным результатом действия ноотропных веществ является улучшение процессов памяти и обучения у животных в экс-

I группа	II группа	III группа	IV группа	V группа
1	2	3	4	5
<p>Нейрометаболические стимуляторы</p> <p>Производные пирацетама:</p> <ul style="list-style-type: none"> — пирацетам — анирацетам — оксипирацетам — прамирацетам — этирацетам — дебрумил <p>Производные деанола:</p> <ul style="list-style-type: none"> — деанол — панклар — центрофеноксин — мефексамид (тимодин) <p>Производные витаминов, нейроминнокислот:</p> <ul style="list-style-type: none"> — пиридитол (препарат витамина B₆) — витамины E и B₁₅ — фолиевая кислота и ее соли и комплексы — янтарная кислота и ее соли и комплексы 	<p>Вазотропные препараты, усиливающие мозговой кровоток</p> <p>Алкалоиды спорыньи; производные барвинка, ксантины и т. д.:</p> <ul style="list-style-type: none"> — гидергин — редергам — винкапан — кавинтон — компламин — трентал — циннаризин — стугерон — нафтидрофурил — ницерголин 	<p>Препараты, стимулирующие структуру мозга, ответственные за процессы обучения и памяти</p> <p>Антихолинэстеразные препараты, холиномиметики:</p> <ul style="list-style-type: none"> — галантамин — физостигмин — диизопропилфторфосфат — холин — никотин — пилокарпин — ареколин — оксотреморин <p>Пептидные гормоны:</p> <ul style="list-style-type: none"> — АКТГ и его фрагменты 	<p>Препараты, повышающие общий тонус мозга и уровень эмоционального реагирования</p> <p>Адреномиметики непрямого действия:</p> <ul style="list-style-type: none"> — фенамин — центедрин — сиднокарб — катовит — реактиван <p>Ингибиторы фосфодиэстеразы и антагонисты аденозина:</p> <ul style="list-style-type: none"> — кофеин — теофиллин и другие ксантины 	<p>Препараты, оптимизирующие эмоциональный статус и уровень возбудимости мозга в стрессовых ситуациях и у больных</p> <p>Транквилизаторы (анксиолитики) различных групп</p> <p>Антидепрессанты с преобладанием седативного действия</p> <p>Бета-адренолитики типа анаприлина</p>

1	2	3	4	5
<ul style="list-style-type: none"> — тонибрал (препарат янтарной кислоты) — эуклидан (препарат никотиновой кислоты) — аминалон — фенибут — пантогам — пасилан (карбамиласпарат кальция) <p>Энергодающие субстраты:</p> <ul style="list-style-type: none"> — рибоксин — АТФ (фосфобин) — РНК — глюкозо-1- и глюкозо-6-фосфат — 6-фосфат (фруктергил) — кофакторы и предшественники биосинтеза нуклеиновых кислот — Этимизол и его аналоги 		<ul style="list-style-type: none"> — кортикотропин — МСГ (меланоцит-стимулирующий гормон) — лизинвазопрессин — опиатные пептиды (энкефалины, эндорфины) 	<p>Стимуляторы центральной нервной системы с общетонизирующим действием:</p> <ul style="list-style-type: none"> — стрихнин — секуринин — эхинопсин — китайский лимонник — левзея и другие <p>Антидепрессанты с преобладанием тимолептического и активирующего эффектов:</p> <ul style="list-style-type: none"> — ниламид 	

Ноотропы и ноотропоподобные средства

Таблица 4

I группа 1	II группа 2	III группа 3	IV группа 4	V группа 5
<p>Нейрометаболические стимуляторы</p> <p>Производные пирацетама:</p> <ul style="list-style-type: none"> — пирацетам — анирацетам — оксипирацетам — прамирацетам — этирацетам — дебрумил <p>Производные деанола:</p> <ul style="list-style-type: none"> — деанол — панклар — центрофеноксин — мефексамид (тимодин) <p>Производные витаминов, ней-роаминокислот:</p> <ul style="list-style-type: none"> — пиридитол (препарат ви-тамина B₆) — витамины E и B₁₅ — фолиевая кислота и ее со-ли и комплексы — янтарная кислота и ее со-ли и комплексы 	<p>Вазотропные пре-параты, усили-вающие мозговой кровоток</p> <p>Алкалоиды спо-рыньи; производ-ные барвинка, ксантины и т. д.:</p> <ul style="list-style-type: none"> — гидергин — редергам — винкапан — кавинтон — компламин — трентал — циннаризин — стугерон — нафтидрофурил — ницерголин 	<p>Препараты, сти-мулирующие структуру мозга, ответственные за процессы обуче-ния и памяти</p> <p>Антихолинэсте-разные препара-ты, холиномиме-тики:</p> <ul style="list-style-type: none"> — галантамин — физостигмин — диизопропил-фторфосфат — холин — никотин — пилокарпин — ареколин — оксотреморин <p>Пептидные гормоны:</p> <ul style="list-style-type: none"> — АКТГ и его фрагменты 	<p>Препараты, повышающие общий тонус мозга и уровень эмоционального реагирова-ния</p> <p>Адреномиметики непрямого действия:</p> <ul style="list-style-type: none"> — фенамин — центедрин — сиднокарб — катовит — реактиван <p>Ингибиторы фосфодиэстре-разы и антагонисты адено-зина:</p> <ul style="list-style-type: none"> — кофеин — теофиллин и другие ксантины 	<p>Препараты, опти-мизирующие эмо-циональный статус и уровень возбу-димости мозга в стрессовых ситуа-циях и у больных</p> <p>Транквилизаторы (анксиолитики) различных групп</p> <p>Антидепрессанты с преобладанием седативного дейст-вия</p> <p>Бета-адренолитики типа анаприлина</p>

1	2	3	4	5
<ul style="list-style-type: none"> — тонибрал (препарат ян-тарной кислоты) — эуклидан (препарат нико-тиновой кислоты) 		<ul style="list-style-type: none"> — кортикотро-пин — МСГ (мелано-цит — стимули- 	<p>Стимуляторы центральной нервной системы с общето-низирующим действием:</p> <ul style="list-style-type: none"> — стрихнин 	

1	2	3	4	5
<ul style="list-style-type: none"> — тонибрал (препарат янтарной кислоты) — эуclidан (препарат никотиновой кислоты) — аминалон — фенибут — пантогам — пасилан (карбамиласпарат кальция) <p>Энергодающие субстраты:</p> <ul style="list-style-type: none"> — рибоксин — АТФ (фосфобион) — РНК — глюкозо-1- и глюкозо-6-фосфат — 6-фосфат (фруктергил) — кофакторы и предшественники биосинтеза нуклеиновых кислот <p>Этимизол и его аналоги</p>		<ul style="list-style-type: none"> — кортикотропин — МСГ (меланоцит—стимулирующий гормон) — лизинвазопрессин — опиатные пептиды (энкефалины, эндорфины) 	<p>Стимуляторы центральной нервной системы с общетонизирующим действием:</p> <ul style="list-style-type: none"> — стрихнин — секуринин — эхинопсин — китайский лимонник — левзея и другие <p>Антидепрессанты с преобладанием тимолептического и активирующего эффектов:</p> <ul style="list-style-type: none"> — ниламид 	

перименте, интеллектуально-мнестических функций у человека в норме и при патологии различного генеза. Однако в настоящее время сложным представляется и сам феномен памяти, и те процессы, протекающие в нервной системе, посредством которых реализуется функция памяти.

1.2.1. Современные представления о механизмах памяти

Нейрофизиологические аспекты памяти. Обучение и память — процессы, результатом которых является накопление индивидуального опыта, позволяющего адаптироваться к изменениям внешней среды. Ю. Робертс и Г. Маттиес (Matties, 1972) предложили обобщенную адаптивную поведенческую модель, имеющую определенное нейрофизиологическое обоснование (Roberts, 1973). В основе этой модели лежат представления о формировании внутренних образов — «паттернов» — воспринимаемой мозгом информации об изменениях во внешней и внутренней среде организма. Эта созданная мозгом модель реальной окружающей среды является стимулом для запуска различных поведенческих «паттернов», сформировавшихся и отложившихся в памяти индивида в течение всей его жизни. Имеется некоторый механизм перцептуальной интеграции, позволяющий создавать, хранить в памяти и извлекать эти «паттерны» различных ситуаций и реакций, которыми организм должен отвечать на соответствующие изменения среды.

Эта модель адаптивного поведения животных, в основе которой лежат явления памяти и обучения, применима к поведению человека лишь в самом общем виде. В отличие от животных, поведенческая активность которых направлена на удовлетворение каких-либо основных жизненных потребностей (утоление голода, жажды, избегание опасности и т. д.), поведение человека характеризуется сложными психическими актами, связанными с появлением среды нового типа — социальной среды. Формируется социальное поведение на основе развития речи и мышления, формируются новые психические потребности. Таким образом, в рамках описанной модели можно представить память человека, хранящей «паттерны» адаптивного поведения, направленного на удовлетворение не только «соматических» потребностей, но также «паттерны» психо-социальных потребностей.

Модель Робертса позволяет выявить общность в процессах обучения и памяти у человека и животных, основанную на приспособительной деятельности нервной системы к изменяющимся условиям среды, и эта общность позволяет экстраполировать результаты изучения процессов памяти у животных на память человека. Общность памяти человека и животных касается самых «нижних» уровней

организации памяти и определяется общностью филогенеза (А. А. Крауклис, 1964; И. С. Бериташвили, 1974). Это обстоятельство позволяет использовать элементарные экспериментальные модели обучения для поиска новых веществ, улучшающих память. И в то же время наличие принципиальной разницы между памятью человека и памятью животных является серьезным затруднением при построении фармакологических экспериментальных моделей при клинических прогнозах о возможном фармакологическом действии новых веществ на больных с ослабленной памятью и сниженным интеллектом.

В настоящее время нет данных, которые свидетельствовали бы о наличии в мозге специальных макроструктур, являющихся субстратом функции памяти. Очевидно, что такая сложная функциональная деятельность обеспечивается взаимодействием многих центральных макроструктур, в число которых входят сенсорные, лимбические и ретикулярные образования, а также ассоциативные области новой коры (Б. И. Котляр и соавт., 1979; Н. П. Бехтерева, 1980).

Ретикулярная формация — одна из важнейших структур мозга. Большинство ее функций высокоспецифично, хотя наиболее изучена ее неспецифическая функция — общее тонизирующее влияние на кору мозга. Любое нарушение целостности ретикулярной формации ведет к серьезным расстройствам памяти.

Ретикулярная формация среднего мозга обеспечивает необходимые условия для формирования следа памяти, контролируя и поддерживая оптимальный уровень бодрствования и внимания.

Гиппокамп определяют как наиболее важное макрообразование в лимбической системе, связанное с реализацией функции памяти. Положительная корреляция функционального состояния гиппокампа и эффективности запоминания подтверждена в многочисленных экспериментах (А. Н. Чепкова, 1981; Rogady, 1977) и обусловлена тем, что гиппокамп — ключевая структура головного мозга в организации направленного внимания и в реализации условных рефлексов (Ю. С. Бородкин и соавт., 1978).

Гиппокамп рассматривают как «ворота» в память, поскольку его разрушение сопровождается нарушением смыслового воспроизведения информации (Hirsch, 1974). Недавно Л. И. Московичюте и Ш. Ш. Элиава (1988) установили, что при хирургическом повреждении гиппокампа при сохранности других височных структур у пациентов не происходит нарушений памяти. Тот факт, что грубые нарушения памяти наблюдались только в тех случаях, где в результате операции происходило разрушение и гиппокампа, и других височных структур, позволяет предполагать, что гиппокамп играет важную роль в осуществлении мнестической функции, но не изолированно, а в комплексе с другими образованиями височной доли.

Различные отделы и даже поля одной и той же области гиппокампа оказывают дифференцированное влияние на краткосрочную и долговременную память (В. А. Крауз, 1974; Ю. С. Бородкин, В. А. Крауз, 1978).

К структурам, тесно связанным с процессами памяти, принято также относить мамиллярные тела и таламус (О. С. Виноградова, 1975). Функциональная роль этих образований в процессах памяти изучена в настоящее время недостаточно. Противоречивы данные о значении и функциях памяти и лимбической коры, которая является конечным адресатом для информации, предварительно обработанной нижерасположенными структурами этой системы (Ю. С. Бородкин, В. А. Крауз, 1978; Pribram, 1975).

Гипоталамус принимает активное участие в мнестических процессах прежде всего в связи с его важной ролью в механизмах эмоций и мотиваций, регулирующих формирование энграмм (Ю. С. Бородкин, Ю. В. Зайцев, 1982).

Миндалевидное тело, по представлениям последних лет, имеет непосредственное отношение к восприятию, отбору и обработке информации. Разрушение этого образования практически всегда сопровождается нарушением обучения и кратковременной памяти (А. Е. Королева, 1979), отражается на системе воспроизведения, формирующейся одновременно с энграммой (Р. Ю. Ильюченко, 1977).

Ведущая роль в функциях памяти принадлежит коре больших полушарий. Большинство исследователей придают определяющее значение лобным долям коры мозга в формировании и хранении следа памяти, хотя роль других отделов коры в процессах памяти также велика, поскольку в них осуществляется предварительная обработка поступающей информации (Н. П. Бехтерева, 1980).

Приведенные выше факты указывают на важность участия практически каждой структуры лимбико-ретикулярного комплекса в функциях памяти. В процессе обучения и при фармакологической оптимизации краткосрочной памяти функциональная организация лимбико-ретикулярного комплекса и коры больших полушарий достаточно постоянна.

Интегративные функции центральной нервной системы, в числе которых и память, реализуются при наличии определенного уровня активности макроструктур головного мозга. Улучшение процессов обучения и краткосрочной памяти характеризуется повышением возбудимости лобных долей коры больших полушарий, ретикулярной формации и ряда других образований (Ю. С. Бородкин, Ю. В. Зайцев, 1982). Как в случае улучшения процессов памяти и обучения, так и в случае их нарушения сохраняется важнейший принцип интрацентральных отношений — принцип реципрокности

между системами: лобная 10
кулярная формация среднего
гиппокамп — миндалевидное
Ю. В. Зайцев, 1982).
Эти структуры головного
теме интрацентральных взаи
сов формирования и консоли
Таким образом, представ
рофизиологией и нейрофарма
цессы памяти могут вовлекат
головного мозга. Большое з
играют две активирующие с
кая (Routtenberg, 1972; Gol
осуществляет контроль н
ная — над выходом ее, то
Роль нейромедиато
ти. Согласно современным
личают две формы памяти
Выделяют собственный ме
последующее воспроизведе
памяти, компонентами кот
внимание, эмоциональное с
и установка. Краткосрочну
кими процессами, а долго
изменениями синаптическ
мяти рассматриваются как
независимо существующи
кин, В. А. Крауз, 1978; Р
Большой вклад в раз
физиологические и нейро
процессов. Результаты эт
новить связь между проц
ких участков мембран ней
и соавт., 1979; А. А. Мани
вана синаптическая теори
тегратии и запоминания
сигналов синаптическим
тические механизмы пам
наемой информации от н
факт, что информация
объясняется этой теорией
сов обуславливает форми
системой активирующей
ная в нервном субстрате

между системами: лобная доля коры больших полушарий — ретикулярная формация среднего мозга, с одной стороны, и дорсальный гиппокамп — миндалевидное тело, с другой (Ю. С. Бородкин, Ю. В. Зайцев, 1982).

Эти структуры головного мозга составляют жесткое звено в системе интрацентральных взаимоотношений при обеспечении процессов формирования и консолидации энграмм долговременной памяти.

Таким образом, представления, развиваемые современной нейрофизиологией и нейрофармакологией, указывают на то, что в процессы памяти могут вовлекаться в той или иной степени все отделы головного мозга. Большое значение в функциях обучения и памяти играют две активирующие системы мозга: ретикулярная и лимбическая (Routtenberg, 1972; Goldstein et al., 1973). Лимбическая система осуществляет контроль над входом информации, ретикулярная — над выходом ее, то есть над воспроизведением энграмм.

Роль нейромедиаторных систем в процессах памяти. Согласно современным представлениям в феномене памяти различают две формы памяти — краткосрочную и долговременную. Выделяют собственный механизм памяти: фиксация, хранение и последующее воспроизведение следов, и регуляторные механизмы памяти, компонентами которых являются уровень бодрствования, внимание, эмоциональное состояние, мотивация, а также мышление и установка. Краткосрочную память связывают с нейродинамическими процессами, а долговременную — со стойкими структурными изменениями синаптических мембран нейронов. Эти два вида памяти рассматриваются как две стадии единого процесса или как два независимо существующих параллельных процесса (Ю. С. Бородкин, В. А. Крауз, 1978; Р. И. Кругликов, 1981).

Большой вклад в разработку проблемы памяти внесли электрофизиологические и нейрохимические исследования синаптических процессов. Результаты этих исследований дали возможность установить связь между процессами памяти и свойствами синаптических участков мембран нейронов (М. Н. Ливанов, 1975; Б. И. Котляр и соавт., 1979; А. А. Манина и соавт., 1980; 1979). Была сформулирована синаптическая теория памяти, согласно которой явления интеграции и запоминания объясняются обработкой электрических сигналов синаптическим аппаратом нейронов (Kandel, 1980). Синаптические механизмы памяти способны обеспечить хранение запоминаемой информации от нескольких секунд до нескольких часов. Тот факт, что информация может храниться гораздо больший срок, объясняется этой теорией следующим образом: пластичность синапсов обуславливает формирование ансамблей нейронов с постоянной системой активированных синаптических связей. Эта распределенная в нервном субстрате относительно стабильная пространственно-

временная система электрических связей и является материальным носителем «следа» памяти (В. С. Репин и соавт., 1975; А. Б. Коган, 1979; Н. П. Бехтерева, 1980; Pribram, 1975; Kandel, 1980). Таким образом, согласно «синаптической» гипотезе механизма памяти, информация кодируется структурой межнейрональных связей, закрепляемой неспецифической адаптацией синапсов к возбуждению.

Имеется также ряд гипотез, опирающихся на предположение о макромолекулярном субстрате как носителе информации (Г. А. Вартанян, 1979; Ungar, 1977; Nemeček e. a., 1978). Не вдаваясь детально в историю экспериментального решения вопроса о носителе памяти, следует лишь подчеркнуть, что, вероятно, все гипотезы так или иначе имеют общие точки соприкосновения и освещают различные грани одного процесса. По крайней мере, в последние 10 лет уже никто не говорит о том, что память может быть закодирована в макромолекулах мозга (Morange, 1985). Одной из объединяющих гипотез в настоящее время является синаптомембранная теория памяти (Ю. С. Бородкин, 1979), согласно которой поддержание устойчивого ансамбля активированных нейронов возможно на основе динамической адаптации синапсов, состояние которых, в свою очередь, базируется на конкретных метаболических и конформационных перестройках с участием белков, нуклеиновых кислот, фосфолипидов и других макромолекул, метаболитов и энергосубстратов. Авторы постулируют концепцию неспецифической коннекции (Ю. С. Бородкин, Ю. В. Зайцев, 1982), которая предполагает, что специфика энграммы определяется пространственной структурой синаптических образований мозга, тогда как биохимический субстрат энграммы не содержит в себе специфического элемента. Соответственно, вещества, активирующие синаптическую проводимость и метаболизм в нейронах и повышающие их возбудимость (следствием чего является улучшение процессов памяти), названы неспецифическими коннекторами. В результате кратковременных или длительных изменений возбудимости нейронов происходит ряд неспецифических событий в нейронах, приводящих, вероятно, к синтезу пептидов-коннекторов, которые и определяют специфику восприятия стимула, а возможно, и степень продолжительности сохранения его в нейронном ансамбле.

Первоначальные представления о базальных механизмах психотропного эффекта, опирающиеся на схему селективного взаимодействия фармакологических агентов с определенными нейромедиаторными системами, позволили выработать принципы фармакологического анализа механизмов действия веществ с использованием агонистов и антагонистов рецепторного взаимодействия, изучать и выделять в механизме действия веществ их основополагающий медиаторный компонент. Эти принципы, в основе которых ле-

жит синаптическая теория
выдвинутая академиком
отражение в изучении
на механизмы памяти
эта теория была до
в огромном количестве
риала (см. обзоры: Р.
А. В. Крауз, 1978; Р. И.
цев, 1982; Squire, 1980)
было выработано мно
той или иной нейроме
нивая конкретный вкл
нейромедиаторных си
отмечает, что, по-вид
принадлежит ответст
реакции, так и в ее фик
ханизмы мозга обеспе
цесса обучения. Роль а
ся к обеспечению под
«составляющих» проце
сах консолидации. Ис
катехоламинов, в част
вает гораздо более ум
эффектами холинерг
Ю. С. Бородкин, П. Д.
на в процессе консоли
тотально ингибирующе
ноценной консолидаци
траций серотонина в м
катехоламины и серот
мьи и обучения, обус
тема «награды» активи
мозгится дофамином; с
ческой, а тормозится
(А. В. Вальдман и соав
взаимодействие катехо
тем, причем это взаим
ческая система гораздо
гическую, чем серото
(В. М. Гецова, Н. В. О
вающееся в настоящее
холаминов (в частнос
тельного состояния мо
тельности. Анализируя

жит синаптическая теория действия нейрорепродуктивных веществ, выдвинутая академиком АМН СССР В. В. Закусовым, нашли свое отражение в изучении влияния различных синапсотропных веществ на механизмы памяти. Несмотря на то, что на определенном этапе эта теория была достаточно плодотворна и оставила о себе память в огромном количестве экспериментального и теоретического материала (см. обзоры: Р. Ю. Ильюченко, 1972, 1979; Ю. С. Бородкин, А. В. Крауз, 1978; Р. И. Кругликов, 1981; Ю. С. Бородкин, Ю. В. Зайцев, 1982; Squire, 1980; Mondadori, 1981 и многие другие), однако не было выработано мнение о преимущественной заинтересованности той или иной нейромедиаторной системы в процессах памяти. Оценивая конкретный вклад в процессы памяти и обучения каждой из нейромедиаторных систем и макромолекул, Р. И. Кругликов (1981) отмечает, что, по-видимому, холинергическим механизмам мозга принадлежит ответственная роль как в формировании условной реакции, так и в ее фиксации; не исключено, что холинергические механизмы мозга обеспечивают информационную составляющую процесса обучения. Роль аминергических систем мозга в общем сводится к обеспечению подкрепляющих и эмоционально-мотивационных «составляющих» процессов обучения и памяти, особенно в процессах консолидации. Исследователи отмечают, что снижение уровня катехоламинов, в частности норадреналина, в головном мозге вызывает гораздо более умеренные нарушения памяти по сравнению с эффектами холинергических средств (Р. И. Кругликов, 1981; Ю. С. Бородкин, П. Д. Шабанов, 1986). В отношении роли серотонина в процессе консолидации отмечается его регулирующее (а не тотально ингибирующее) влияние на белковый метаболизм: для полноценной консолидации необходим определенный диапазон концентраций серотонина в мозге (Р. И. Кругликов, 1981). Считается, что катехоламины и серотонин играют различную роль в процессах памяти и обучения, обусловленную модальностью подкрепления: система «награды» активируется серотонином и норадреналином и тормозится дофамином; система «наказания» активируется адренергической, а тормозится серотонин- и дофаминергическими системами (А. В. Вальдман и соавт., 1976; Е. А. Громова, 1984). Отмечается взаимовлияние катехоламинергической и серотонинергической систем, причем это взаимовлияние асимметрично: катехоламинергическая система гораздо в большей степени влияет на серотонинергическую, чем серотонинергическая на катехоламинергическую (В. М. Гецова, Н. В. Орлова, 1982). Этот факт подкрепляет складывающееся в настоящее время представление о ключевой роли катехоламинов (в частности, норадреналина) в регуляции функционального состояния мозга и осуществления его интегративной деятельности. Анализируя многочисленные и зачастую противоречивые

факты о значении нейромедиаторных систем головного мозга в процессах памяти, исследователи приходят к выводу, что, по-видимому, нельзя связать процессы памяти как с какой-либо определенной мозговой структурой, так и с какой-либо одной нейромедиаторной системой. По мнению Ю. С. Бородкина и Ю. В. Зайцева (1982), попытки выявить ключевой нейромедиатор, ответственный за механизм регуляции процессов памяти и обучения, необоснованны, так как конечные результаты действия всех нейромедиаторов на уровне постсинаптической мембраны не имеют принципиальных отличий: это деполяризация или гиперполяризация наружной мембраны нейрона с последующей активацией синтеза циклических нуклеотидов и белка. Маловероятно, что различные трансмиссивные системы, модулирующие поведение, функционируют обособленно друг от друга. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что нарушение функционирования любой медиаторной системы отрицательно сказывается на результатах обучения и запоминания.

Сформировавшееся в настоящее время представление о мульти-трансмиссивных образованиях (Ю. С. Бородкин, П. Д. Шабанов, 1986), базирующееся на допущении о конвергенции на одном нейроне терминалей других нейронов, высвобождающих различные медиаторы (рис. 4), позволяет объяснить разнообразные эффекты фармакологических средств синапсотропного типа действия, которые могут одновременно изменять метаболизм различных нейромедиаторов. Взаимодействие нейромедиаторов осуществляется как на синаптическом уровне, так и на уровне целых нейронных популяций. Таким образом, в нейрофармакологических исследованиях акцент с процессов, происходящих в пресинаптической области (синтез, высвобождение, обратный захват и т. д.), смещается в сторону процессов модуляции преобразования химического сигнала в метаболический стимул нервной клетки (А. В. Вальдман, 1985).

Это смещение акцентов на изучение мембранных и внутриклеточных процессов нашло свое отражение и в выработке новых гипотез о нейрофармакологическом механизме памяти, центральным звеном которого является синапс. В частности, в основе гипотезы, объединяющей механизм формирования краткосрочной памяти и извлечения следов из долговременной памяти (Ю. С. Бородкин, П. Д. Шабанов, 1986), лежит предположение, что механизм краткосрочной памяти осуществляется через конформационные изменения макромолекул ферментативных и рецепторных белков, регулирующих мембранную проницаемость для ионов и уровень мембранного потенциала. Дальнейшая кратковременная фиксация информации опосредуется конформационными изменениями мембраны нейрона при неоднократном прохождении нервных импульсов через данный синапс. Изменения ионного состава активируют геном ней-

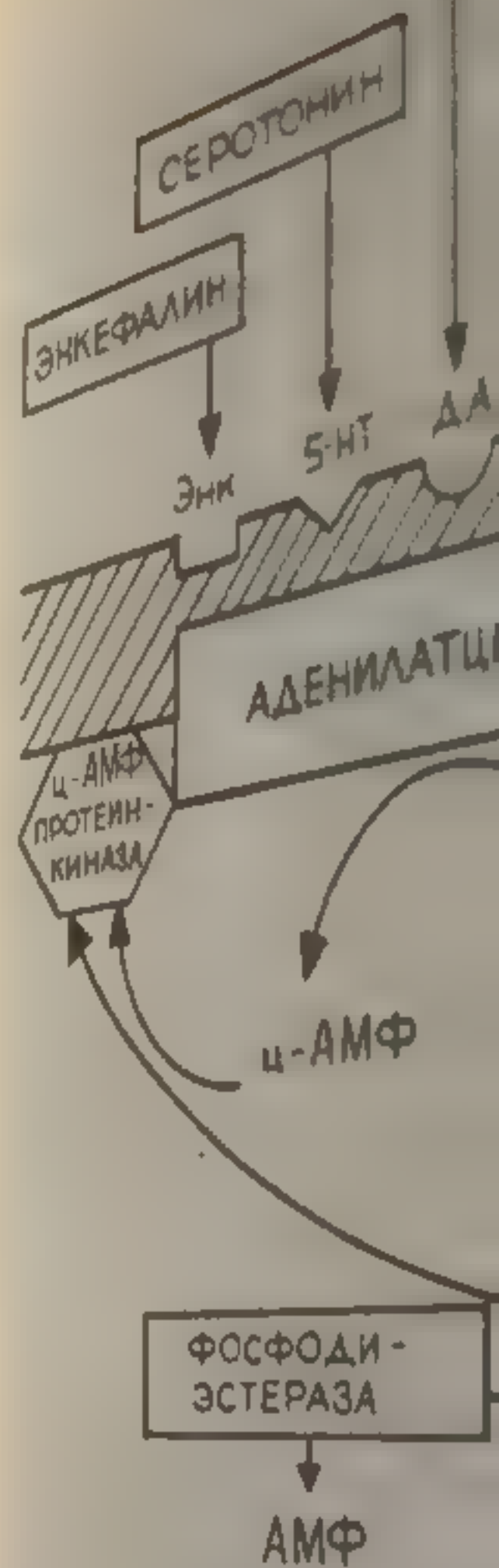


Рис. 4. Взаимодействие нейромедиаторов с мембраной головного мозга.

рона и стабилизируют синтез медиаторов, обеспечивая транспорт этих веществ в мембрану. Эти процессы в мембране являются перестройкой. Посредством системы белков контролируется рецептора, осуществляемых мембранах или сигналы, что нейропептиды из первично локализованных в другие нейронные ло-

Закладывая обзор психической памяти, необходимо рассмотреть сложность биохимических процессов, лежащих в основе центральной нервной системы и реализации ее функций. П. Д. Шабанов, 1986

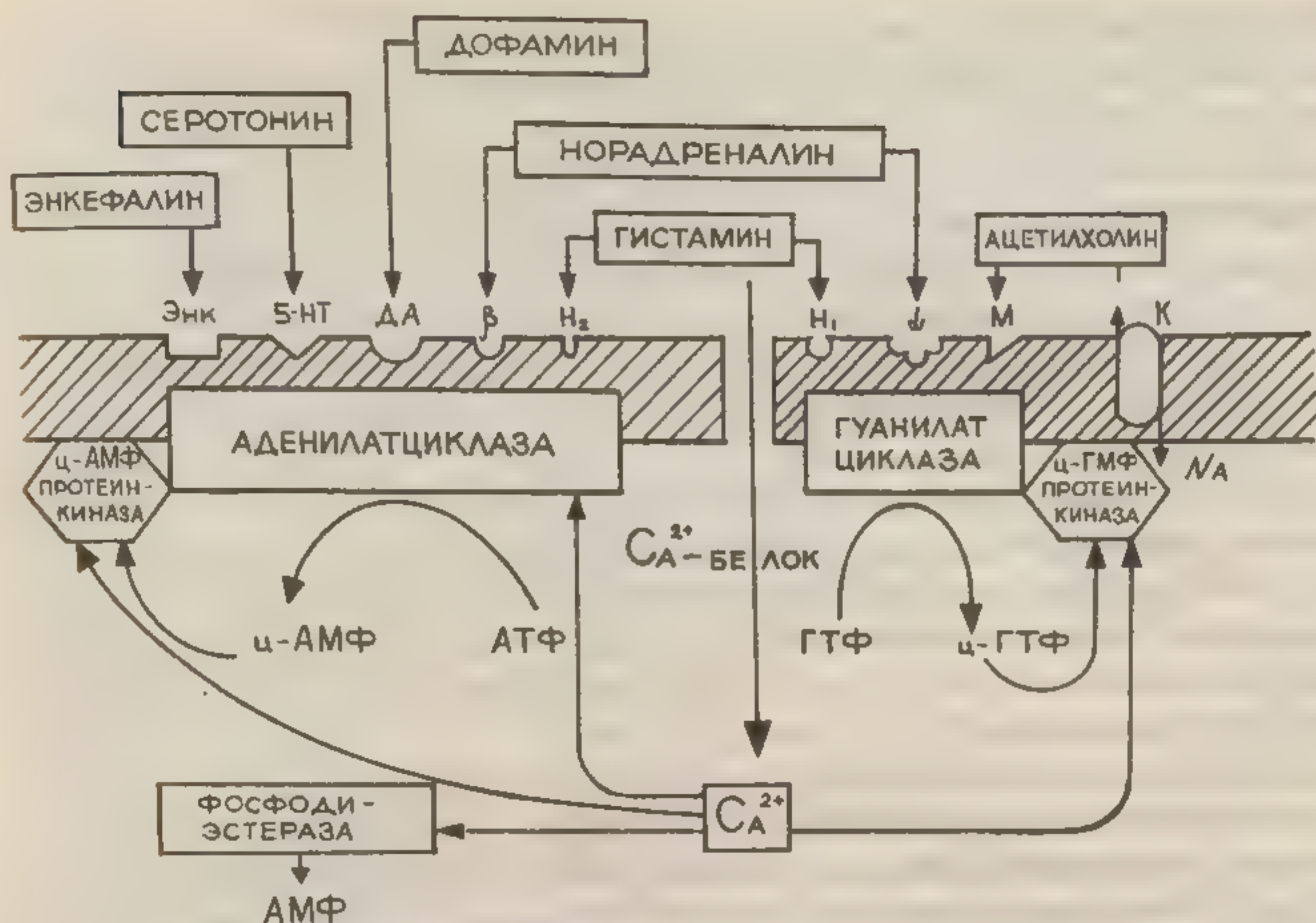


Рис. 4. Взаимодействие нейромедиаторных систем головного мозга (по Ю. С. Бородкину, П. Д. Шабанову, 1986)

рона и стабилизируют длительные метаболические перестройки синтеза медиаторов, белков, пептидов, в результате чего активизируется транспорт этих соединений в зону синапса, где они включаются в мембрану. Эти процессы формируют долговременные конформационные перестройки пре- и постсинаптических мембран нейрона. Посредством системы синтеза нейропептидов и специфических белков контролируется конформационное состояние молекул белка-рецептора, осуществляется узнавание этой конформации в клеточных мембранах или синапсах других нейронов. Кроме того, предполагается, что нейропептиды принимают участие в передаче информации из первично локализованной специфической нейронной сети в другие нейронные ансамбли.

Заключая обзор по исследованию нейробиохимических механизмов памяти, необходимо отметить, что, несмотря на чрезвычайную сложность биохимических и функциональных взаимодействий между различными медиаторами, для нормального функционирования центральной нервной системы в процессах формирования, хранения и реализации энграмм, безусловно, важно оптимальное взаимодействие всех нейромедиаторных систем (Ю. С. Бородкин, П. Д. Шабанов, 1986). При этом оптимальность взаимодействия нейромедиаторных систем базируется на двух принципах. Во-пер-

вых, постулируется реципрокность взаимодействия нейромедиаторов, когда активация одного синаптического входа снижает эффективность другого, и наоборот. Во-вторых, обнаружена закономерность, что вещества, активирующие синаптическую передачу и повышающие возбудимость нейронных констелляций в определенных структурах мозга, облегчают обучение, способствуя и более длительному удержанию следа памяти (Ю. С. Бородкин, В. А. Крауз, 1978; Ю. С. Бородкин, Ю. В. Зайцев, 1979; Ю. С. Бородкин, П. Д. Шабанов, 1986). Формирование и удержание следа памяти сопровождаются биохимическими процессами, связанными с активацией генома клеток мозга, с активацией синтеза РНК и белков, в том числе и нейроспецифических белков. Однако поведенческая специфика энграммы, безусловно, носит «надбиохимический» характер и удовлетворительно объясняется, например, пространственной организацией нейроглиального комплекса, сформированного в процессе обучения (Ю. С. Бородкин, Ю. В. Зайцев, 1984).

Обнаружение веществ, в частности из группы коротких пептидов, специфически действующих лишь на определенные стадии обучения, указывает на то, что разные стадии памяти (кратковременная память, консолидация) различаются химически. Тот факт, что одно и то же вещество вызывает мнестический эффект, будучи введено перед обучением, и противоположное амнестическое действие при введении сразу после обучения, свидетельствует о том, что молекулярные механизмы, контролирующие фиксацию информации в кратковременной памяти и перенос ее в долговременную память, близки, но не идентичны. Поэтому можно думать о морфо-функциональной гетерогенности популяций рецепторов, через которые реализуются ноотропные эффекты лекарственных веществ.

В настоящее время приходится констатировать, что современный уровень знания молекулярных механизмов формирования и модуляции памяти недостаточен. Множественность нейробиохимических и нейрофизиологических механизмов, обнаруженных при исследовании процессов обучения и памяти, свидетельствует о нерешенности проблемы механизмов памяти в целом. Отсутствие точного знания молекулярных изменений, лежащих в основе запоминания, лишает фармакологов-исследователей возможности вести планомерный, направленный поиск химических соединений, модулирующих память и обучение (Ю. С. Бородкин, Ю. В. Зайцев, 1984).

1.2.2. Цереброваскулярные эффекты как возможные «мишени» ноотропов

В клинической картине хронической цереброваскулярной недостаточности отмечают ухудшение умственных способностей, ко-

которые проявляются в нарушении памяти, ослаблении внимания, концентрации, в замедлении процесса мышления. Функционирование мозга непосредственно зависит от кровоснабжения и наличия достаточного количества кислорода и глюкозы. Известно, что потребление кислорода мозгом составляет 20% от общего потребления кислорода организмом, тогда как вес мозга составляет всего лишь 2% от веса тела. Мозговая ткань покрывает потребности в энергии практически полностью за счет сжигания глюкозы, при этом потребление глюкозы мозгом составляет почти 70% глюкозы, вырабатываемой печенью (Folkov, Neil, 1976).

Кровоснабжение мозга характеризуется значительной степенью приспособляемости благодаря наличию сети анастомозов между системами сонных и позвоночных артерий. Постоянство кровоснабжения мозга в широких пределах, вне зависимости от общего артериального давления, обеспечивается механизмом ауторегуляции мозгового кровотока. Кровоснабжение мозга уменьшается лишь при снижении общего артериального давления до 50—60 мм рт. ст. (нижний предел ауторегуляции); верхний предел ауторегуляции — 150—200 мм рт. ст., при котором наблюдается усиление мозгового кровотока, приводящего к мозговым отекам или кровотечениям. Одним из факторов регуляции механизма ауторегуляции мозгового кровотока является тканевая рН (рис. 5).

При цереброваскулярной недостаточности уменьшается ауторегуляция мозга, снижается реактивность сосудов на углекислый газ. В ишемической зоне могут возникать явления «обкрадывания», усугубляя явления цереброваскулярной недостаточности: увеличивается pCO_2 и снижается рН тканей, возникает ацидоз, приводящий к расширению сосудов в зоне вокруг ишемического участка. В случае утраты реактивности сосудов, при дегенеративных изменениях сосудистой стенки возможны случаи возникновения гиперемических зон — усиление кровотока вокруг пораженного участка, в котором не происходит улучшения основного тканевого обмена.

Для усиления пониженного мозгового кровоснабжения пригодны препараты, избирательно влияющие на мозговое кровообращение и метаболизм: усиливающие потребление кислорода клетками мозга, улучшающие энергообмен, увеличивающие резистентность тканей мозга к гипоксии. В связи с этим для коррекции нарушений мозгового кровотока возможно применение ноотропов.

Дефицит доставки энергетических субстратов — основное звено развития патологических процессов, характеризующих старение организма. Кроме того, характерным для пожилого возраста является нарастание циркуляторной гипоксии, обусловленной органическими поражениями головного мозга: атеросклерозом, нарастанием агрегации тромбоцитов, сочетанием церебрального атеросклероза с

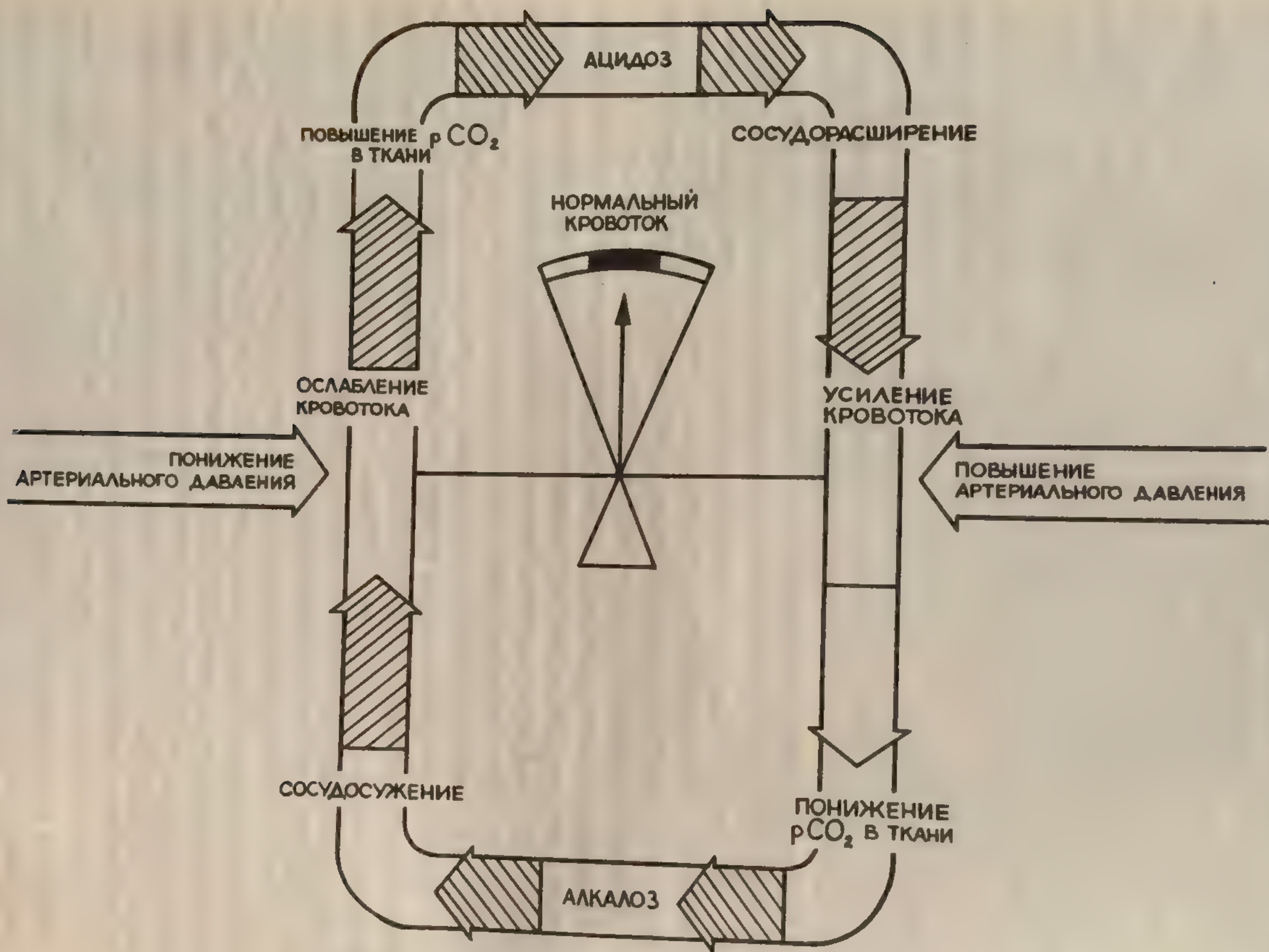


Рис. 5. Ауторегуляция мозгового кровотока

Определенное влияние, оказывая на деятельность, в частности, на работу по этому вопросу. Известно, что улучшение кровообращения в головном мозге оказывает влияние на деятельность. Помимо этого, известно, что сосуды мозга как известные нейроны, выделяют адреналин, который оказывает влияние на деятельность и центральные органы.

ишемическо-нормально к состоянию не-Одним из является ад-венно через так и косвен-таци тромб-вия некотор- (пираретам, ингибироват

АЛГ-ГРОМ

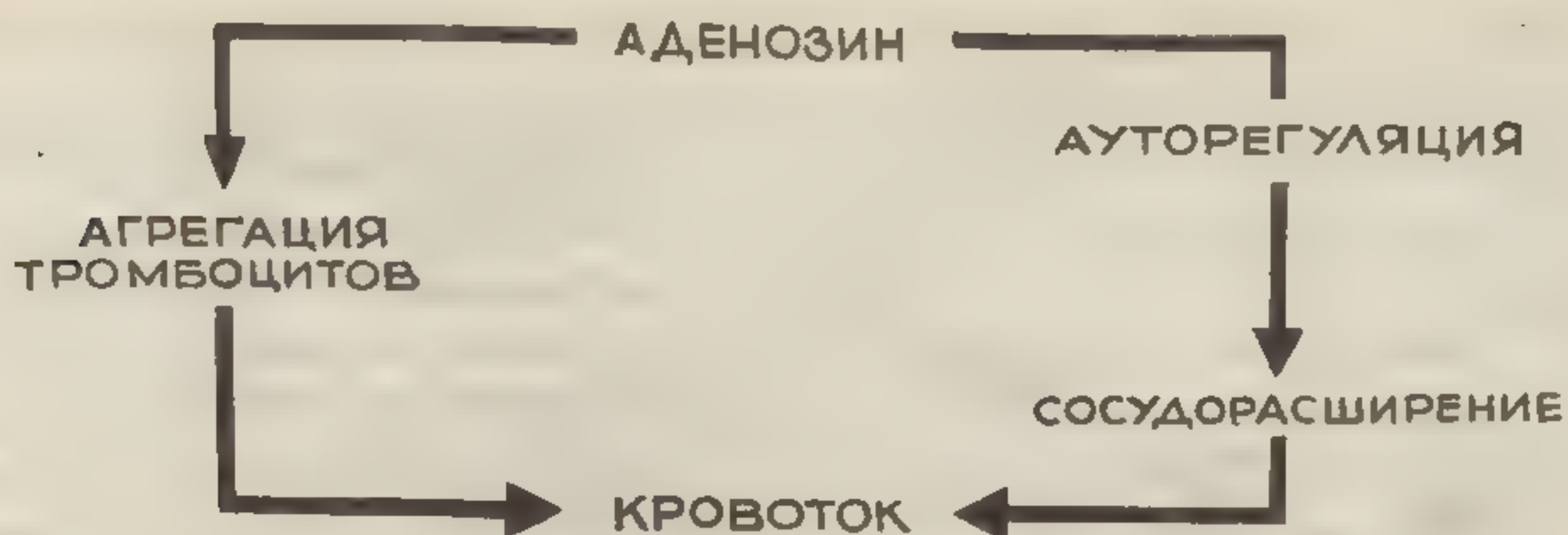


Рис. 6. Регуляция мозгового кровотока аденозином

ишемической болезнью сердца, легочной недостаточностью, склонностью к спазмированию сосудов вследствие недостаточной пластичности нервной системы (Jonkov e. a., 1981).

Одним из важнейших регуляторов местного кровообращения является аденозин (Rosdy e. a., 1976), действующий как непосредственно через механизмы ауторегуляции мозгового кровообращения, так и косвенно, через его ингибирующее влияние на процессы агрегации тромбоцитов (рис. 6). В спектре фармакологического действия некоторых лекарственных средств с ноотропными свойствами (пирацетам, кавинтон, пентоксифилин) обнаружена способность ингибировать аденозин (Р. У. Островская, 1982; В. Н. Шток, 1984).

Определенный интерес вызывают данные о том, что цикланделат, изокссуприн и циннаризин, оказывающие вазодилиатирующее действие, в некоторых случаях могут улучшать процессы памяти у больных сенильной деменцией, эти результаты получены в 6 из 22 работ по этой проблеме (Yesavage e. a., 1979).

Известное спазмолитическое средство — папаверин — способно улучшать выработку навыка у животных, но не оказывает выраженного влияния на память у человека (Chute e. a., 1981; Yesavage e. a., 1979).

Помимо нейрометаболических влияний на нарушение мозгового кровотока возможен другой путь эффективного воздействия на сосуды мозга — стимуляция адренергических механизмов мозга. Как известно, в развитии цереброваскулярных расстройств важнейшая роль принадлежит симпато-адреналовой системе (Р. С. Мирзоян, 1984а). Наибольший интерес для фармакологов представляют адренергические влияния на сосуды мозга, так как именно они вызывают сужение просвета церебральных сосудов. Мозговые сосуды имеют иннервацию как со стороны адренергической системы (в частности, пиллярные и внутримозговые артерии и артериолы иннервируются от верхних шейных и звездчатых ганглиев, а также от центральных адренергических волокон, которые берут начало из

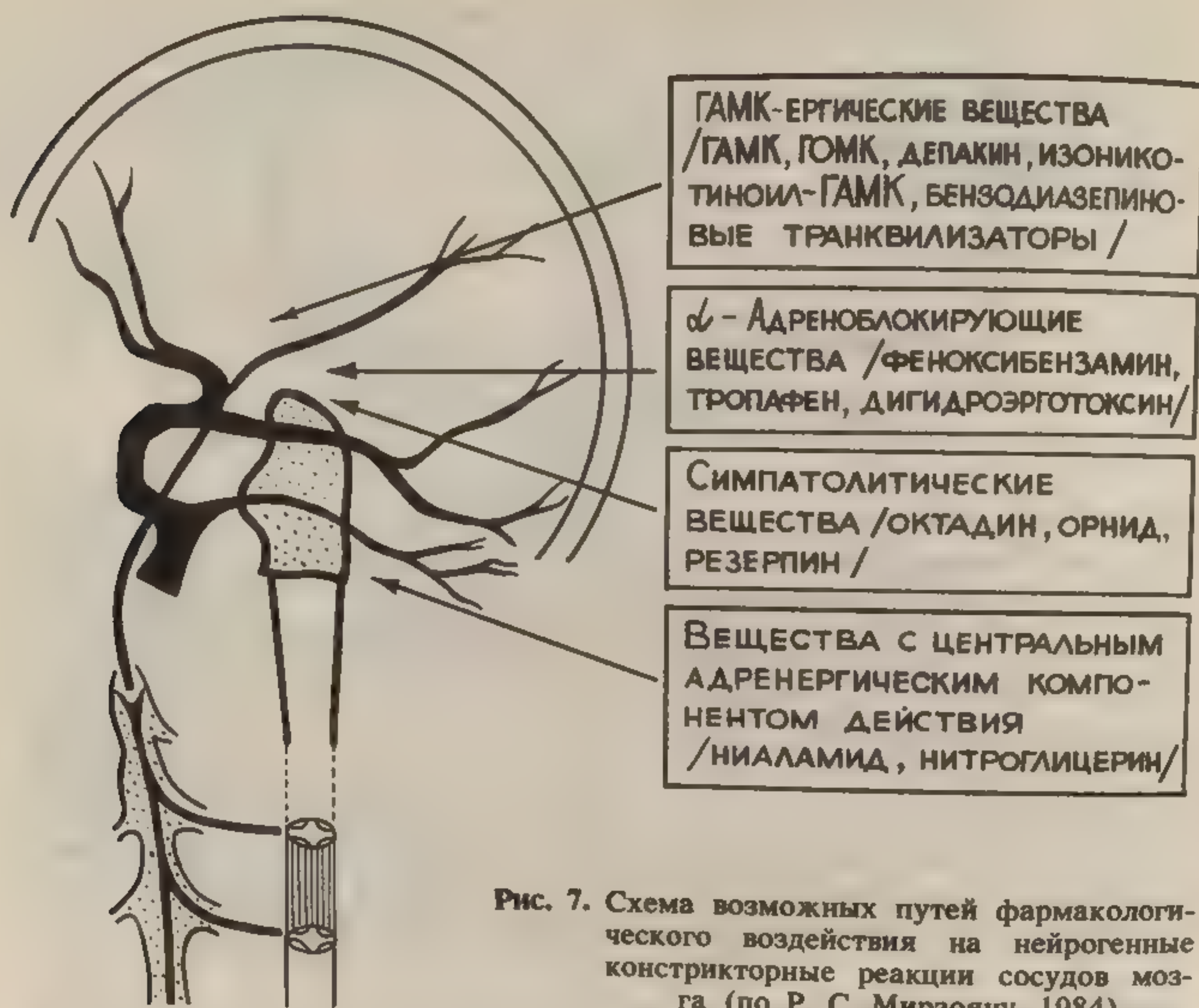


Рис. 7. Схема возможных путей фармакологического воздействия на нейрогенные констрикторные реакции сосудов мозга (по Р. С. Мирзояну, 1984)

Locus coeruleus), так и со стороны холинергической системы. В последние годы установлено, что имеется также пурин- и пептидергическая иннервация (В. М. Черток, П. А. Мотавкин, 1983).

На рис. 7 представлены возможные пути фармакологической коррекции нейрогенных констрикторных реакций сосудов мозга. Один из главных путей — влияние на адренореактивные структуры с помощью альфа-адреноблокирующих веществ и на пресинаптическую мембрану адренорецептора с помощью симпатомиметических веществ.

Угнетение констрикторных реакций сосудов возможно также под влиянием веществ с центральным адренергическим компонентом действия (ниалмид и нитроглицерин), которые действуют на центральное звено регуляции мозгового кровотока.

Существенная роль ГАМК-системы в регуляции мозгового кровообращения: она ослабляет адренергические влияния на сосуды мозга, о чем свидетельствует и способность многих производных ГАМК устранять или ослаблять констрикторные реакции мозга.

В настоящее время имеются убедительные данные о положи-

тельном влиянии ГАМК на мозговое кровообращение; в экспериментах на животных под ее влиянием наблюдается расширение мозговых сосудов, увеличивается мозговой кровоток, повышается содержание кислорода в мозге. Роль системы ГАМК в компенсации нарушенной мозговой гемодинамики показана в работах С. А. Мирзояна и В. П. Акопяна (1984, 1985). Эффекты ГАМК объясняются ее прямым действием на мозговые сосуды. В стенках мозговых сосудов, и частности в пияльных артериях, существует система синтеза и деградации гамма-аминомасляной кислоты. Ряд авторов (Edvinsson, Krause, 1979; Marik, 1984) предполагает (на основании косвенных данных) существование ГАМК-рецепторов в сосудах мозга.

Недавно армянские фармакологи В. П. Акопян и Я. С. Балян (1987) получили интересные данные. В их опытах на белых беспородных крысах и кошках пирацетам («Polfa», ПНР) в дозе 20—50 мг/кг, в/в, способствовал выраженному понижению сопротивления мозговых сосудов и увеличению локального мозгового коркового кровотока с одновременным понижением системного артериального давления. Оказалось, что пирацетам может увеличивать содержание эндогенной ГАМК в мозговой ткани не только у интактных животных, но и, что особенно важно, в условиях дефицита мозгового кровообращения. При дефиците мозгового кровотока ежедневное введение пирацетама способствовало расширению функциональных капилляров и увеличению количества резервных капилляров как в области ишемии, так и на контралатеральной стороне. Авторы полагают, что увеличение содержания ГАМК, с одной стороны, и воздействие пирацетама на ГАМК-рецепторы, с другой, могут играть ведущую роль в вазодилататорном эффекте пирацетама.

Изучению роли ГАМК в процессах центральной регуляции кровообращения, а также влиянию производных ГАМК на мозговое кровообращение посвящен цикл исследований, который проводится на нашей кафедре фармакологии Волгоградского медицинского института начиная с 1972 года, а с 1980 года — в содружестве с кафедрой фармакологии Пятигорского фармацевтического института.

Использование комплекса экспериментально-фармакологических и вычислительных методов позволило провести скрининг более чем 300 соединений — новых аналогов ГАМК и выявить вещества с наиболее выраженным влиянием на показатели мозгового кровообращения, среди которых и вещества, оказывающие ноотропное действие: фенилпирролидон и новые производные ГАМК с лабораторными шифрами Л-44, Л-49, а также некоторые производные никотиноил-ГАМК (Т. Н. Щербакова, 1986).

Интересные результаты были получены при изучении влияния ГАМК и ее производных на мозговое кровообращение при экспериментальной патологии (М. Н. Ивашев и соавт. 1984; М. Д. Гаевый,

Г. В. Ковалев, 1985; Е. В. Колодийчук и соавт., 1986). Было установлено, что предварительное введение пирацетама, фенибута, фенилпирролидона, ГАМК и ряда ее аналогов с лабораторными шифрами Л-44, Л-49, ЛОС 7-78 тормозит или предупреждает развитие феномена невосстановления мозгового кровотока в ответ на изменения артериального давления.

Некоторые авторы (М. Д. Машковский и соавт., 1977) отмечают, что пирацетам обладает защитным действием при гипоксической гипоксии. По данным Л. Ф. Рожиной и Р. У. Островской (1981) и С. В. Осиповой с соавт. (1968), наблюдается увеличение выживаемости животных, получавших пирацетам и фенибут в условиях циркуляторной гипоксии.

В проведенных на нашей кафедре исследованиях было показано, что соединения Л-44 и Л-49 оказывают более выраженное защитное действие, что пирацетам и ГАМК, в условиях гравитационных перегрузок и гипоксической гипоксии, оказывает противоотечное действие. Положительное действие ГАМК-ергических веществ при ишемии головного мозга обусловлено не только цереброваскулярными (гемодинамическими) факторами, но также и влиянием на метаболизм головного мозга. Пирацетам повышает концентрацию АТФ в мозговой ткани, ускоряет синтез белка и фосфолипидов, стимулирует гликолитические процессы. Биохимическими исследованиями установлено, что ГАМК усиливает энергетические процессы в мозге, стимулирует ферментные системы цикла Кребса, способствует утилизации глюкозы тканями мозга.

Данные, полученные в нашей лаборатории, свидетельствуют, что вещества Л-44 и Л-49 не оказывают существенного влияния на показатели метаболизма головного мозга интактных животных, однако улучшают метаболизм поврежденного мозга. Установлено, что вещества Л-44 и Л-49 стимулируют окислительные процессы и нормализуют показатели метаболизма головного мозга в постишемическом периоде: повышают потребление кислорода и глюкозы тканями мозга, уменьшают уровень молочной кислоты в крови, способствуют удалению из мозга токсических продуктов обмена.

На нашей кафедре установлено, что структурные аналоги ГАМК-фепирон, вещества Л-44 и Л-49, улучшающие мозговой кровоток, оказывают ноотропное действие в опытах на различных моделях изучения памяти. Фепирон и соединение Л-49 оказывали положительное влияние на динамику обучения крыс в водном лабиринте (Е. Л. Ковалева, 1984). Соединение Л-44 устраняло электрошоковую амнезию УРПИ, способствовало более быстрому обучению крыс реакции активного избегания (УРАИ) и поиску выхода в водном лабиринте. Однако вопрос о роли цереброваскулярного компонента в ноотропном действии структурных аналогов ГАМК остается откры-

тым, так как указанные вещества оказывают влияние не только на мозговой кровоток, но и на обмен нейромедиаторов.

Согласно современным представлениям и основе нарушений мозгового кровообращения лежат различные механизмы. Один из них, имеющий определенный интерес для клиники, — вазоконстрикция, или спазм артерий (Е. В. Шмидт и соавт., 1976). Поэтому предупреждение и лечение спазмов мозговых сосудов является одним из направлений борьбы с расстройствами кровоснабжения мозга.

Имеются экспериментальные данные о способности ГАМК и ее производных угнетать рефлекторные констрикторные реакции церебральных сосудов (С. А. Мирзоян и соавт., 1973; А. Ф. Косицына, 1978; Р. С. Мирзоян, Т. С. Ганышина, 1985; Р. С. Мирзоян, 1986). В последние годы возрос интерес к изучению центральных механизмов регуляции мозгового кровообращения. Проведенные на нашей кафедре опыты показали, что стимуляция зоны синего пятна (*Locus coeruleus*) продолговатого мозга приводит к спазму мозговых сосудов и подъему системного артериального давления. Несомненный интерес представляет тот факт, что прессорные реакции мозговых сосудов, вызванные раздражением зоны *Locus coeruleus*, оставались неизменными и идентичными как до, так и после билатеральной перерезки шейных симпатических стволов каудальнее верхних шейных ганглиев. Следовательно, результаты наших наблюдений, а также литературные данные (De la Torre, 1976; Amaral, Synanon, 1977) свидетельствуют, что существует прямой интрацентральный путь от нейронов зоны *locus coeruleus* к церебральным сосудам.

В экспериментах, проведенных на нашей кафедре, было показано, что пирацетам, ГАМК, вещество Л-49 и новые производные никотиноил-ГАМК выражено уменьшают нейрогенные спазмы церебральных сосудов и, в меньшей степени, прессорные реакции сосудов задней конечности. Это позволяет полагать, что тормозное действие ГАМК и ее производных идентично действию естественного медиатора торможения — ГАМК в центральной нервной системе. Фармакологический анализ с использованием антагониста синаптического действия ГАМК — пикротоксина подтвердил такое предположение. Этот вывод согласуется с результатами Г. В. Ковалева и соавт. (1982) и В. И. Петрова (1983) и позволяет предположить, что депримирующее влияние ГАМК и ее аналогов на нейрогенные спазмы мозговых и периферических сосудов обусловлено активацией постсинаптических рецепторов ГАМК в нервной системе. Вместе с тем мы обнаружили, что ГАМК, фенибут, вещества Л-44 и ЛОС 7-78 уменьшают спазмы мозговых сосудов, вызванные раздражением бульбарных структур, но усиливают рефлекторные прессорные реакции церебральных сосудов.

Известно, что ГАМК уменьшает содержание катехоламинов в

стенках сосудов мозга (В. П. Акопян, 1977), а также симпатических ганглиях (Л. А. Годовалова, 1980). Было установлено (И. С. Морозов, 1975), что ГАМК и фенибут облегчают передачу возбуждения в верхнем шейном ганглии и симпатических узлах солнечного сплетения благодаря уменьшению ганглиоблокирующего эффекта эндогенного адреналина. В работах Löscher (1982) и Venularpallic и соавт. (1984) отмечается, что в реализации кардиоваскулярного эффекта ГАМК принимает участие симпатическая нервная система и, в частности, центральные адренергические структуры. Таким образом, есть основание полагать, что действие ГАМК и ее аналогов на нейрогенные механизмы регуляции мозгового кровообращения включает два компонента: центральный депримирующий, обусловленный специфическим ГАМК-ергическим действием, и периферический активирующий, объясняемый вмешательством этих веществ в адренергические процессы.

Сделанный нами обзор некоторых экспериментальных данных имеет целью подчеркнуть, что одним из объяснений ноотропного действия веществ могут быть данные о его влиянии на мозговое кровообращение и показатели метаболизма головного мозга.

Мы пока еще мало знаем о том, какие именно механизмы действия веществ являются ведущими? Регуляция мозгового кровообращения имеет очень сложную природу, и к настоящему времени имеются сведения лишь об отдельных звеньях функционирования целой системы, призванной обеспечить адекватное кровоснабжение головного мозга.

1.2.3. Неспецифические нейрогуморальные механизмы регуляции памяти

При рассмотрении возможностей воздействия фармакологических средств на процессы памяти и обучения необходимо учитывать то обстоятельство, что не всегда те или иные изменения обусловлены прямым вмешательством в собственные механизмы памяти. Существует концепция, что, наряду с базовыми процессами воздействия фармакологических агентов на центральную нервную систему, происходят процессы модуляции (Rosenzweig e. a., 1981). Этот термин, используемый для описания волновых явлений в физике, в данном контексте подразумевает, что на память можно влиять как усиливая, так и ослабляя ее, причем один и тот же фактор может в одних условиях играть положительную роль, в других — отрицательную. Предполагается, что влияние на память может осуществляться не только прямым путем воздействия на центральные структуры мозга, но опосредованно, через внутреннюю среду организма, которая тесно сопряжена с функционированием мозга.

Наиболее показательно в этом плане влияние катехоламинов, действие которых на процессы памяти противоречиво (Р. И. Кругликов, 1981). Их конечный эффект зависит от пути введения (непосредственное введение в структуры мозга или системное, периферическое введение), от дозы веществ, вмешивающихся в катехоламинергическую медиацию, от силы и модальности подкрепления. Адреналин, введенный системно, в умеренных дозах (0,01—0,1 мг/кг), улучшает память, а в больших (0,5 мг/кг) — ухудшает (Gold, Buskirk, 1975). Введение адреналина в оптимальных дозах может, кроме того, оказывать разнонаправленное действие в зависимости от силы авersive подкрепления: применение слабого тока (0,7 мА) при выработке условной реакции пассивного избегания сопровождается эффектом улучшения результатов воспроизведения навыка под влиянием адреналина, применение сильного тока (2,0 мА) — ухудшением (Gold, Buskirk, 1976). Установлено, что «острый» стресс (электрораздражение лап, хвоста животных, иммобилизация) сопровождается снижением норадреналина во многих регионах мозга (Imori e. a., 1982; Tanaka e. a., 1982), и уровень норадреналина при этом зависит от силы воздействия стрессирующего фактора: в частности, слабый электроток вызывает снижение уровня норадреналина в тканях мозга и адреналина в надпочечниках на 20%, а сильный — на 30—40% (Gold, Buskirk, 1978). Таким образом, уровень норадреналина и адреналина оказывает влияние на процесс воспроизведения навыка, но, в свою очередь, зависит от высвобождения эндогенных катехоламинов в структурах мозга, инициируемого процедурой обучения (Kovacs e. a., 1981; Mc Gaugh, 1983). Эффекты адреналина на процессы обучения ослабляются действием альфа-адренергического антагониста феноксизамина, который блокирует ухудшение памяти, вызываемое адреналином, и бета-адренергическим антагонистом пропранололом, который блокирует улучшение памяти, вызываемое адреналином (Mc Gaugh, 1983; Sternberg, 1985). Эти и ряд других данных указывают, что гормоны могут оказывать свое действие на процессы обучения и памяти через какие-то периферические механизмы, поскольку известен факт, что гормоны плохо проникают через гемато-энцефалический барьер (Bertler e. a., 1966).

Как показал Mc Gaugh (1959), некоторые катехоламинергические средства могут действовать только периферическим путем. Так, системное введение амфетамина, который способствует высвобождению норадреналина, улучшает память, тогда как прямое и внутрижелудочковое введение амфетамина, 4-ОН-амфетамин, который плохо проникает в мозг, улучшает память в той же степени, что и амфетамин, который в мозг проникает хорошо (Martinez e. a., 1979, 1980 а, б). Это свидетельствует о непрямом влиянии амфетамина

- улучшение процессов окислительно-восстановительного обмена, так и при патологических нарушениях биохимического старения;
- облегчение межполушарной связи в головном мозге (способствуя как переносу информации с пораженного полушария на здоровое, так и повышению тонуса коры головного мозга);
- повышение контроля (торможение) активности симпатической нервной системы (повышение эффективности механизма торможения);
- повышение устойчивости головного мозга к воздействию химических веществ.

— повышение устойчивости го-
факторам (гипоксия, химические
Scandia, 1977; 1979; Nootropil, 1977
Кроме того, ноотропные веще-

Кроме того, ноотропные препараты, через гемато-энцефалический барьер, не должны вызывать изменений корковых и подкорковых структурного ритма без повышения мощности (волн и т. д.). Важной особенностью психотропных препаратов является «нейтральность» препаратов в отношении седации и стимуляции по отсутствию влияний на функциональную активность, отсутствию влияний на дыхание, отсутствию влияний на другие жизненно важные системы организма. Пирацетам наиболее характерен.

Пирацетам наиболее полно характеризует идеальное ноотропное время рассматривается свойства пирацетама «делают» его дан создателю первого ноотропно дискуссии, состоявшейся после пирацетама в Москве. Giugli пирацетама в улучшение деятельности полушарного взаимодействия. К новых данных, свидетельствующих гих средств с ноотропными модин, пиридан, нафтил (1984).

Что ка
имеет

1) в основе эффектов структурного ханизм, исходя из формы ГАМК (Моуегз

— улучшение процессов обучения и памяти у животных как в норме, так и при патологических нарушениях (травмы черепа, гипоксии, интоксикации), в том числе и в процессе естественного физиологического старения;

— облегчение межполушарной транскаллозальной передачи в головном мозге (способствуя как межполушарному, так и внутриполушарному переносу информации);

— повышение тонуса коры головного мозга, кортико-субкортикального контроля (торможение центрального нистагма, повышение эффективности механизма консолидации на спинальном уровне);

— повышение устойчивости головного мозга к повреждающим факторам (гипоксии, химические агенты и т. д.) (Giurgea, 1976; Scandia, 1977; 1979; Nootropil, 1977).

Кроме того, ноотропные вещества должны хорошо проникать через гемато-энцефалический барьер как в норме, так и при патологии, не должны вызывать изменений на электроэнцефалограмме корковых и подкорковых структур (сохранение постоянного базового ритма без повышения мощности спектра и снижения дельта-волн и т. д.). Важной особенностью ноотропов является фармакологическая «нейтральность» препаратов, что выражается в отсутствии явлений седации и стимуляции по психофармакологическим тестам, отсутствии влияний на функционирование нейромедиаторных систем, отсутствии влияний на дыхательную, сердечно-сосудистую и другие жизненно важные системы организма.

Пирацетам наиболее полно соответствует фармакологической характеристике идеального ноотропного средства и поэтому в настоящее время рассматривается как «эталонный» ноотроп. Какие свойства пирацетама «делают» его ноотропом? Такой вопрос был задан создателю первого ноотропного препарата Giurgea в 1976 году на дискуссии, состоявшейся после симпозиума «Клиническое значение ноотропила» в Москве. Giurgea утверждал, что основной вклад пирацетама в улучшение деятельности мозга — облегчение межполушарного взаимодействия. К настоящему времени не получено новых данных, свидетельствующих о наличии этого свойства у других средств с ноотропными свойствами, в частности таких, как тизидин, пасилан, нафтидрофурил, церебрал и ряд других (А. И. Нисс, 1984).

Что касается пирацетама (ноотропила), то в настоящее время имеется ряд гипотез о механизме его действия:

1) в основе эффектов пирацетама лежит ГАМК-ергический механизм, исходя из структурного родства этого препарата с циклической формой ГАМК (Moyersons et al., 1967);

2) пирацетам неспецифически ускоряет нейрональный метабо-

лизм благодаря активации ферментов обмена АТФ (Pede et al., 1973);

3) обнаружено относительно специфическое взаимодействие пирацетама с одним из подтипов глутаматных рецепторов (Bering, Müller, 1985);

4) пирацетам повышает скорость синтеза РНК, ДНК и протеинов, что улучшает создание информационных макромолекул (Pede et al., 1971, Burnotte et al., 1973, Roth et al., 1980);

5) он может активировать систему биогенных аминов, в частности повышать скорость обмена дофамина в мозговой ткани (Rago et al., 1981);

6) пирацетам вызывает мембраностабилизирующие (мембраномодулирующие) эффекты, приводящие к структурно-функциональным изменениям в биомембранах (Т. А. Воронина, О. А. Кутепова и соавт., 1988, В. И. Кресюн, Б. Б. Борисюк и соавт., 1988, Nagy, 1985, Sitter et al., 1985).

С этих позиций, в частности, рассматривается и антигипоксическое влияние пирацетама (как фактор, объясняющий ноотропный эффект) и его механизм действия на восстановительные процессы в клеточных фосфолипидных мембранах, высокочувствительных к гипоксии (Gramatte et al., 1986, Fischer et al., 1987 и др.).

Однако пока еще не получено убедительных экспериментальных доказательств участия этих механизмов в реализации ноотропного эффекта пирацетама.

Р. У. Островская, А. П. Сколдинов, Т. А. Гудашева и соавторы (1985, 1988) высказали весьма интересную гипотезу о том, что пирацетам является аналогом неизвестного пока эндогенного пептидного лиганда предполагаемых ноотропных рецепторов. Были получены нейрофармакологические доказательства, подтверждающие правильность этих суждений. Авторы предполагают, что пирацетам является синтетическим аналогом концевой фрагмента основного метаболита пептида памяти вазопрессина, а механизм его действия на обучение и память состоит во взаимодействии со специфическими ноотропными рецепторами, играющими ключевую роль в управлении процессами памяти, эндогенными лигандами которых являются метаболиты вазопрессина.

Нейрометаболические эффекты ноотропов. Принято считать, что основу ноотропного действия составляют два нейрометаболических эффекта:

- улучшение энергетического статуса клеток мозга;
- активация пластических процессов в центральной нервной системе за счет усиления синтеза РНК и белков.

Энергетический потенциал нервной клетки увеличивается в результате облегчения синтеза АТФ и АДФ, повышения концентрации

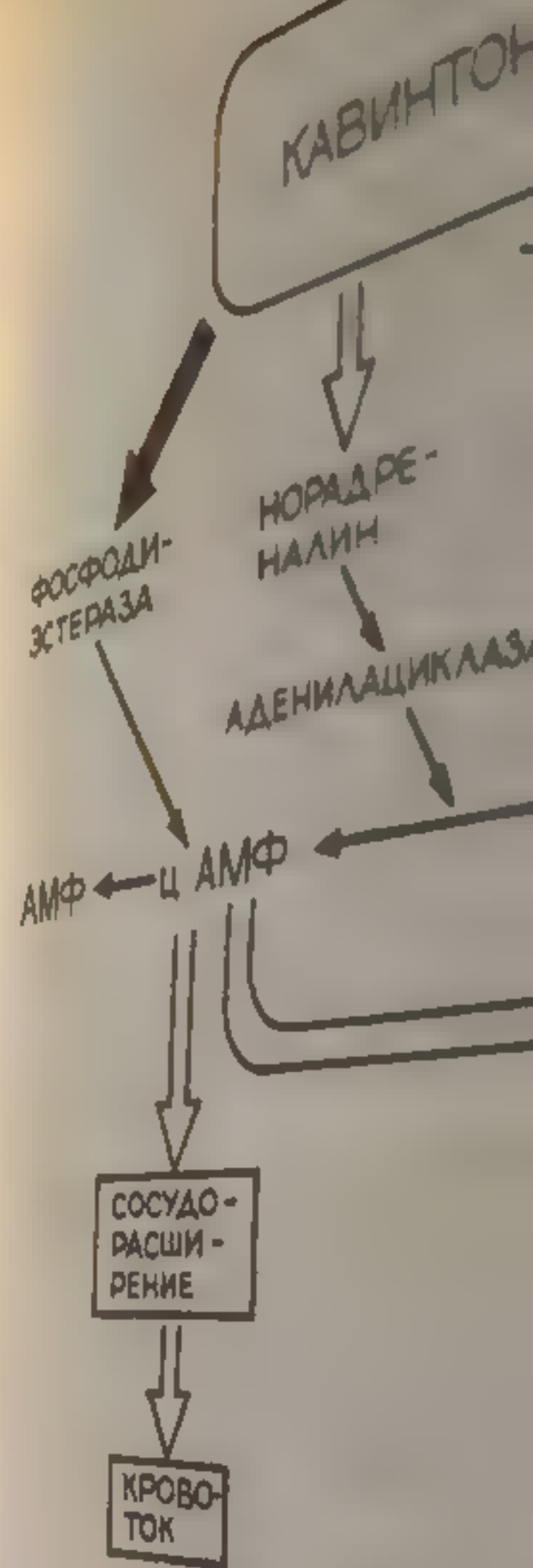


Рис. 8. Схема нейрометаболических эффектов пирацетама.

и метаболического оборота в нормальных условиях у та — АТФ, активируя аде (1978), увеличивает активизирует гликолитические (Giurgea, 1972; Scodri метаболических звеньев х психических заболеваний рения тканей сопровождае циклазы, снижением уров контролем норадреналина ской, 1982а).

Довольно подробно из ческий потенциал клетки (винкамен, кавинтон). Ка действие на мозговой ра моза тем самым темпы ра вышается также и в резуль на синтез ц-АМФ через по мина в мозговой ткани (рис активность аденилатцикла синтеза ц-АМФ.



Рис. 8. Схема нейрометаболического действия кавинтона

и метаболического оборота АТФ. В частности, препарат пирацетам в нормальных условиях усиливает оборот энергетического фосфата — АТФ, активируя аденилатциклазу в мозге (Gobert, 1976, 1977, 1978), увеличивает активность ферментов дыхательной цепи, активизирует гликолитические процессы, повышает утилизацию глюкозы (Giurgea, 1972; Scandia, 1977). Снижение активности многих метаболических звеньев характеризует процессы старения и нервно-психические заболевания. Показано, например, что процесс старения тканей сопровождается уменьшением активности аденилатциклазы, снижением уровня циклической АМФ, находящихся под контролем норадреналина (Pradhan, 1980 — цит. по Р. У. Островской, 1982а).

Довольно подробно изучена способность повышать энергетический потенциал клетки производных аповинкамовой кислоты (винкамен, кавинтон). Кавинтон оказывает непосредственное воздействие на мозговой метаболизм, угнетая фосфодиэстеразу, тормозя тем самым темпы расщепления ц-АМФ. Уровень ц-АМФ повышается также и в результате опосредованного влияния кавинтона на синтез ц-АМФ через повышение уровня норадреналина и дофамина в мозговой ткани (рис. 8), которые, в свою очередь, усиливают активность аденилатциклазы — катализатора последней стадии синтеза ц-АМФ.

В результате повышения уровня ц-АМФ происходит активация 6-фосфофруктокиназы и усиление поступления продуктов расщепления глюкозы в цепи трикарбоновых кислот, что приводит к увеличению выработки АТФ (Rosdy, Balazs et al., 1976). Наряду с процессами повышения концентрации ц-АМФ и АТФ, кавинтон блокирует поглощение эритроцитами аденозина — важнейшего регулятора местного кровообращения, и увеличивает концентрацию биогенных аминов, в результате чего усиливается поглощение кислорода мозговой тканью. В опытах *in vivo* наблюдали усиление потребления кислорода под влиянием кавинтона, о чем судили по снижению концентрации кислорода в венозной крови и увеличению разницы между артериальным и венозным содержанием кислорода. Значительно усиливается экстракция кислорода тканями мозга (Karpati, Szporny, 1976).

Повышение уровня ц-АМФ происходит также под влиянием кофеина — стимулятора центральной нервной системы, оказывающего ноотропоподобное действие. Ноотропный эффект кофеина возможен в связи с его ингибирующим влиянием на фосфодиэстеразу в коре мозга и стволовой части.

Нейрометаболические эффекты пиритинола (энцефабола) приводят к экономичной утилизации энергетических субстратов, в частности, глюкозы, и последующему расходу энергии для синтеза макромолекулярных соединений (АТФ, РНК) (Benešova, 1979). Пиритинол, а также центрофеноксин (ацефен) усиливают транспорт глюкозы через гематоэнцефалический барьер, повышают утилизацию глюкозы (пиритинол) или нормализуют скорость ее метаболизма (центрофеноксин) в условиях, когда снижено потребление кислорода тканями (аноксии, интоксикации, гравитационные перегрузки). Наряду с ускоренным проникновением глюкозы через гематоэнцефалический барьер под влиянием пиритинола ускоряется ее окисление, уменьшается избыток образования молочной кислоты, повышается проницаемость свободных жирных кислот, аминокислот и уксусной кислоты в тканях мозга; повышается проницаемость для ионов натрия и уменьшается обратный транспорт фосфатов через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, пиритинол повышает устойчивость мозговой ткани к кислородной недостаточности (М. А. Ковлер и соавт., 1981).

Усиление синтеза РНК и белков составляет вторую особенность нейрометаболического действия ноотропов. В опытах с включением метки P^{32} показано, что под влиянием пирацетама активизируется биосинтез РНК, белков, липидов (Benešova, 1979). В аналогичных опытах установлена эффективность пиридитола, причем белковый синтез активизируется под его влиянием как у молодых, так и у старых животных.

Показано, что при
крысам на 7-й день
общего поведения. об
дет к дефициту ГАМК
животных.

Введенные с 8-го
натрия или лития в бол
ли нарушения, вызванн
вала (Ю. В. Буров, Р. У
способность производных
компенсировать дефиц
одной из причин корре

Под влиянием пирам
шается синтез ядерной
общих белков в цитопл
(одновременно снижает
нов и глиоцитов). В зон
общих белков в цитопла
рах нейронов и глиоцито
мозависимые изменения
ной ткани отражают с
динамики белкового мет
нием тех или иных факт

Показана способность
для старения снижение а
ответственного за синтез
Введение пирацетама сти
протеины, предохраняет
характерных для процесс
снижение уровня лизосом
даются и другие положит

Нарастающую при ста
молекул белков и нуклеин
времени как один из ведущих
что макроорганизма (К
мента старения» липофусц
ствие на центральную нерв
ду, 1970). Предполагается
активацией генома. Повыш
влиянием ороновой кислот
метаболизм улучшает у пож
венной деятельности у пожи
ропептиды: аналоги АКГГ

Показано, что циклогексимид (ЦГС) (0,6 мг/кг), введенный крысам на 7-й день постнатального развития, вызывает нарушения общего поведения, обучаемости, способности к экстраполяции, ведет к дефициту ГАМК-ергических тормозных процессов у взрослых животных.

Введенные с 8-го по 14-й день жизни пирацетам, оксибутират натрия или лития в большей степени, нежели фенибут, ликвидировали нарушения, вызванные ЦГС, тогда как ГАМК эффекта не оказывала (Ю. В. Буров, Р. У. Островская и др., 1987). По-видимому, способность производных ГАМК активировать метаболизм белков и компенсировать дефицит ГАМК-ергического торможения является одной из причин коррекции наблюдаемых нарушений.

Под влиянием пирамема (болгарский аналог пирацетама) повышается синтез ядерной РНК в головном мозге крыс и содержание общих белков в цитоплазме нейронов — слоя двигательной коры (одновременно снижается содержание общих белков в ядрах нейронов и глиоцитов). В зоне СА₃ гиппокампа повышается содержание общих белков в цитоплазме, но не изменяется их содержание в ядрах нейронов и глиоцитов (В. А. Кленикова и соавт., 1982). Эти взаимозависимые изменения уровня белка в различных структурах нервной ткани отражают существование пространственно-временной динамики белкового метаболизма в системе нейрон-глия под влиянием тех или иных факторов.

Показана способность пирацетама предотвращать характерное для старения снижение активности полирибосомального аппарата, ответственного за синтез протеинов и нуклеотидов (Gobert, 1978). Введение пирацетама стимулирует включение лейцина в мозговые протеины, предохраняет лизосомальные мембраны от разрушений, характерных для процесса старения, в результате предотвращается снижение уровня лизосомальных ферментов (Gobert, 1978), наблюдаются и другие положительные явления.

Нарастающую при старении «пессимальную структуризацию» молекул белков и нуклеиновых кислот рассматривают в настоящее время как один из ведущих факторов затухающего самообновления клеток макроорганизма (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984). Установлено, что центрофеноксин снижает содержание в нейронах мозга «пигмента старения» липофусцина и оказывает «омолаживающее» действие на центральную нервную систему животных и человека (Nandy, 1970). Предполагается, что это действие препарата связано с активацией генома. Повышение биосинтеза белка наблюдается под влиянием оротовой кислоты (Jonkov et. al., 1981). Церебральный метаболизм улучшается при действии таких стимуляторов умственной деятельности у пожилых или при мозговых травмах, как нейропептиды: аналоги АКТГ и вазопрессина (В. В. Андрианов, 1982;

И. П. Ашмарин, 1982; В. П. Белый, 1982; Krejci et al., 1979; William, Thomas, 1981) и гипофизарные гормоны.

В обзоре М. Hummel и G. Huffmann (1988) механизм ноотропных эффектов пирацетама (I), меклофеноксата (II) и пиритинола (III) рассматривается в свете следующих данных: усиление перехода глюкозы из крови в мозг (II), влияние на метаболизм глюкозы (I и II), повышение образования АТФ и АДФ, действие на ц-АМФ и улучшение в цепи тканевого дыхания (I), улучшение мозгового кровообращения (I и II), редукция поступления калия в ЦНС (II), защитное действие против гипоксии (II и III), повышение утилизации кислорода в мозге (III), усиление включения P^{32} в фосфолипиды нейронов глии (II) и в РНК (III).

Влияние ноотропных средств на медиаторные процессы в нервной ткани. Установлено, что типичным в процессах старения тканей является уменьшение активности всех ферментов, синтезирующих медиаторы, замедление их обратного захвата и снижение интенсивности связывания с рецептором (Р. У. Островская, 1982а). Отмечается снижение числа дофаминергических нейронов, а также ослабление рецепторного связывания дофамина и ГАМК в оставшихся нейронах, особенно в черной субстанции, уменьшение активности ГДК в нейронах коры головного мозга, таламуса, ринэнцефальных областей животных и человека. В старости происходит увеличение числа бензодиазепиновых рецепторов и вследствие этого активизируется ГАМК-ергическая тормозная нейромедиация в стриатуме (С. Г. Бурчинский и соавт., 1986).

Считается, что наиболее подвержена изменениям в связи со старением организма серотонин-адренергическая система (В. В. Фролькис, 1981). Холинергическая система мотивации подвержена возрастным изменениям в меньшей степени. Одна из наиболее тяжелых форм старческой патологии, связанная с изменением функционирования холинергической системы, — сенильная деменция типа Альцгеймера. Амнезия при этом заболевании связана с нарушением центральных холинергических нейротрансмиттерных механизмов (Bartus, 1980). Возрастное ослабление памяти сопровождается снижением активности холинацетилтрансферазы — энзима, который стимулирует наработку ацетилхолина, и повышением активности ацетилхолинэстеразы — энзима, который ингибирует наработку ацетилхолина (Kent, 1981). Снижается способность рецепторов клеток мозга к связыванию ацетилхолина. Некоторые авторы полагают, что амнезия при старческой деменции связана именно со снижением количества М-холинорецепторов в мозге (С. Г. Бурчинский и соавт., 1986). В то же время известно, что блокада М-холинорецепторов мозга приводит к ухудшению процессов памяти (Jonkov, Roussinov, 1978, 1981, 1983). Поэтому предпринимались попытки

применять средства, стимулирующие холинергическую систему для того, чтобы улучшить память у пожилых. Очень большие надежды возлагали на применение предшественников ацетилхолина — холин и лецитин (фосфатидил-холин), которые были обнаружены в таких продуктах питания, как яичный желток, печень, соя. Однако при проверке в клинических условиях применение холина при болезни Альцгеймера оказалось неэффективным (Mohs et al., 1979; Crook, 1983). Предполагается, что неэффективность холина при ухудшении памяти в старости связана с заметным ослаблением функционирования биохимических механизмов, ответственных за превращение холина в ацетилхолин, с разрушением структур в холинергических нейронах (Kent, 1981).

Как известно, к группе ноотропных веществ наряду с пирацетамом относят и ряд психоэнергизирующих средств, имеющих в своем спектре ноотропный компонент, в частности, таких, как известные с начала 60-х годов центрофеноксин (ацефен, меклофеноксат) и клерегил (деанол, ацеглюмас).

Оба вещества оказывают отчетливое холинергическое действие, усиливая синтез холина, предшественника ацетилхолина (Georgiev et al., 1979). Наличие прямого холиномиметического эффекта отличает центрофеноксин и клерегил от пирацетама, его аналогов и пиритинола. Недавно Т. А. Воронина и соавторы (1987) показали, что центрофеноксин (70 мг/кг, в/бр) и клерегил (150 мг/кг, в/бр) при однократном применении оказывают в опытах на белых крысах-самцах отчетливое антиамнестическое действие. Аналогичные данные ранее получили О. Benešova (1979) и W. Hoppmann, A. Rostock (1983). Однако при длительном введении (1—62 дня) Т. А. Воронина и соавт. (1987) выявили не только количественные, но и качественные различия в действии пирацетама, центрофеноксина и клерегила. Длительное назначение двух последних приводило наряду с антиамнестическим действием к существенному усилению спонтанной агрессивности и эмоциональной реактивности животных, уменьшению их двигательной активности и контактности. Последнее можно рассматривать как проявление анксиогеноподобного поведения.

Таким образом, можно говорить о формировании проявлений «синдрома отмены» к этим веществам. К пирацетаму «синдром отмены» не развивался (Ж. А. Сопыев, 1987).

Механизм трансформации эффектов центрофеноксина и клерегила при их длительном применении, по-видимому, обусловлен их прямым холиномиметическим эффектом, т. к. известно, что резкое повышение уровня ацетилхолина в мозге приводит к растормаживанию ЦНС и появлению агрессивности, ажитации, анксиогенных эффектов (Р. Ю. Ильюченко, 1972; Gralewicz, 1983; Myers, 1964).

Более эффективным для лечения сенильной деменции, как бы-

ло установлено, явилось антихолинэстеразное средство физостигмин (Davis et al, 1979), а также прямые холиномиметики ареколин и оксотреморин (С. Г. Бурчинский и соавт., 1986; Kent, 1981). Однако известное антихолинэстеразное средство эзерин в зависимости от дозы может ухудшать и улучшать процессы памяти и обучения (Jonkov et al, 1983). Предполагается, что в больших дозах эзерин блокирует холинергическую передачу, что становится причиной нарушения перцепции и хранения следа памяти. Имеются основания считать, что оптимальный уровень холинергической активности в период ранней консолидации является необходимым условием успешного образования и длительного хранения следа памяти.

Несмотря на то, что большинство авторов объясняют влияние эзерина на процессы обучения и памяти его антихолинэстеразным действием (А. Т. Селиванова, Н. С. Голиков, 1975; Ю. С. Бородкин, В. А. Крауз, 1978; Р. И. Кругликов, 1981; Squire, Davis, 1981), необходимо, однако, отметить, что эзерин оказывает стимулирующее действие на центральные адренергические нейроны (Staneva-Stoytcheva et al., 1975). Физостигмин также может оказывать свое стимулирующее действие через адренергическую систему: известно, что он повышает синтез дофамина в стриатуме (Van Woers, 1979). Допускается, что норадренергические, дофаминергические и серотонинергические нейротрансмиттерные системы принимают участие в процессах памяти посредством модуляции активности холинергической системы (Р. И. Кругликов, 1981). Вмешательством эзерина в различные трансмиссивные системы можно объяснить как собственное положительное влияние эзерина на процессы памяти и обучения, так и нормализующее действие центральных стимуляторов кофеина, стрихнина и амфетамина на эффекты эзерина, введенного в различных дозах: они потенцируют эффект улучшения памяти под влиянием эзерина в малых дозах и препятствуют ухудшению памяти под влиянием эзерина в больших дозах (Jonkov et al., 1983).

Перспективным направлением является применение предшественников ацетилхолина в комбинации с пирацетамом при лечении сенильной деменции (Crook, 1981; Kent, 1983). Возможно, что нейрометаболические эффекты пирацетама (повышение синтеза АТФ и кислородного метаболизма) оказывают защитное действие на холинергические нейроны стареющего мозга.

Стимулирующее влияние на холинергические нейроны отмечают в механизме действия «истинных» ноотропов, таких, как пирацетам и его производное прамирацетам (И. Х. Рахманкулова и соавт., 1985; Pugsley et al., 1982). В частности, пирацетам улучшает функционирование гиппокампальных холинергических нейронов, улучшая нейрональную импульсацию, сниженную при болезни Альцгеймера в связи с ослаблением окислительных процессов глюкозы. Кро-

ме того, прамирацетам повышает натрий-зависимый высокоафинный захват холина холинергическими нейронами (Branconnier et al., 1982; Pugsley et al., 1985). В результате этих двух процессов повышается содержание ацетилхолина в мозге.

Установлено, что шестидневное введение ноотропных веществ (памирацетам, оксирацетам, пиритинол) в клинически эффективных дозах крысам приводит к усилению высокоафинного захвата холина в стриатуме, тогда как пирацетам не влияет на захват холина в гиппокампе (Pavlik et al., 1987). Согласно данным Verloes и соавт. (1988) некоторые ноотропные препараты (пирацетам, оксирацетам, ролзирацетам и др.) устраняют амнезический эффект скополами-на, действуя на центральные холинергические механизмы.

Стимулирующий компонент в действии ноотропных препаратов, таких, как пирацетам, пиритинол, меклофеноксат и некоторых других, прямо или косвенно связан с активирующим влиянием на дофаминергическую и альфа-адренергическую системы (Schmidt, 1985). Повышение эмоциональной реактивности и связанное с этим изменение процессов восприятия и воспроизведения под влиянием пирацетама обусловлено его влиянием на катехоламинергическую и холинергическую системы (И. Х. Рахманкулова и соавт., 1985). Не изменяя уровня дофамина, пирацетам при его хроническом введении повышает содержание гомованилиновой кислоты (Benešova et al., 1985) и диоксифенилуксусной кислоты (Masotto et al., 1985) в стриатуме, что свидетельствует об ускорении оборота дофамина в головном мозге. Показано также, что пиритинол, прамирацетам и оксирацетам в клинически эффективных дозах у крыс при 6-дневном введении не влияют на содержание дофамина и гомованилиновой кислоты в стриатуме, тогда как пирацетам вызывает значительное повышение ее концентрации, а содержания дофамина не меняет (Pavlik et al., 1987). Под влиянием хронического введения пирацетама снижается содержание ц-ГМФ в мозжечке, повышается уровень норметанефрина, происходит десенситизация бета-адренорецепторов (Masotto et al., 1985). Однократное введение пирацетама также вызывает повышение содержания гомованилиновой и 3,4-диоксифенилуксусной кислот и дофамина в стриатуме крыс, что, по-видимому, обусловлено накоплением этого медиатора в интра-нейрональном депо (Л. Х. Алликметс и соавт., 1983).

Ряд исследований (В. Петков, Е. Константинова и др., 1976; Petkov et al., 1984; Rago, Allikmets, Zarkovsky, 1981) свидетельствуют, что пирацетам, анирацетам и центрофеноксин значительно влияют на уровень и скорость обмена биогенных моноаминов в целом мозге и в отдельных его структурах. Недавно С. Л. Станчева и Л. Г. Алова (1988) установили, что существуют различия в действии указанных ноотропов на МАО, зависящие как от вещества, так и от структуры

мозга крыс: центрофеноксин является ингибитором МАО-А, МАО-Б и общей МАО в стриатуме и гипоталамусе; пирацетам тормозит МАО-А и МАО-Б в стриатуме, но активирует общую МАО в стриатуме и гипоталамусе; анирацетам подавляет общую МАО и МАО-А в стриатуме и гипоталамусе и активирует МАО-Б в обеих структурах мозга.

Ноотропные эффекты, обусловленные влиянием веществ на нарушенное мозговое кровообращение, присутствуют в спектре фармакологического действия алкалоидов спорыньи и их дигидрированных производных, многие из которых в настоящее время относят к группе «истинных» ноотропов. Их влияние на катехоламинергическую систему отличается от действия ноотропов типа пирацетама. В частности, дигидроэрготоксин (гидергин) взаимодействует с альфа-адренорецепторами, дофаминовыми и серотониновыми рецепторами. Гидергин действует как постсинаптический антагонист альфа₁-адренорецепторов и пресинаптический — альфа₂-адренорецепторов и проявляет смешанные агонистически-антагонистические свойства по отношению к дофаминовым и серотониновым рецепторам (Markstein, 1985).

В свете последних исследований все яснее вырисовывается тесное взаимоотношение между ГАМК- и моноаминергическими системами (Л. Х. Алликметс и соавт., 1983). Однако, если проявление ноотропных эффектов в спектре действия таких лекарственных средств, как пирацетам, коррелирует с их дофаминомиметическими эффектами, то в отношении ГАМК-системы такой корреляции не наблюдается. В частности, однократное введение пирацетама в дозах, при которых проявляется его ноотропное действие, снижает содержание ГАМК в стриатуме, не изменяя общего содержания ГАМК в целом мозге животных (Л. Х. Алликметс и соавт., 1983). Другая группа лекарственных средств, производных линейной ГАМК, фенибут, баклофен, цетиловый эфир ГАМК, имеющих в спектре своего нейротропного действия ноотропный компонент, оказывают противоположное, ГАМК-миметическое действие, повышая содержание ГАМК в мозге (А. М. Жарковский и соавт., 1981; Р. У. Островская, С. С. Трофимов, 1984). Введение баклофена (10 мг/кг в/бр, крысы) непосредственно после обучения (тест УРПИ) проявляется спустя 7 дней значительным снижением частоты посещения тестового отсека камеры, что свидетельствует об ухудшении консолидации и хранении памятного следа. Баклофен, введенный через 10 и 60 мин после обучения, такого действия не оказывал. Аналогичное нарушение памяти вызывал хлордиазепоксид (Schartzwelder et al., 1987). По-видимому, следует разделять ГАМК-миметический компонент, продуцирующий в основном седативное действие, и метаболическое действие ГАМК, которое может

обуславливать ноотропны
(К. С. Раевский. В. П.
На кафедре фармако
года изучаются ноотро
(фенибут, фепирон и их
Л-44 и Л-49), синтезиро
ЛГПИ им. А. И. Герцен
женного деятеля науки
вещества улучшают обу
ловных реакций пассивн
биринте.

При клиническом пр
ность у фенибута. Изуч
вия этих веществ показал
и активность фермента с
лом мозге (А. М. Жарк
соавт., 1983; В. В. Перек
модействуют с ГАМК_A-
фенибута, который явля
ров (Л. Х. Алликметс и
(1986), системное введен
жания ГАМК и активнос
Исследуемые производные
му ГАМК, однако оно вы
турах. Так, фенибут пов
лимбических структурах
шим данным, структурный
повышает содержание ГА
лимбических структурах.
пирон и вещество Л-49, н
структурах, подобно пира
В. В. Перекалин и соавт.
Вероятно, что выявл
ГАМК на содержание ГА
понентом механизма их
Известно, что ГАМК с
ное влияние на функцию
обучения в зависимости от
крепления (П. Д. Шабан
ГАМК в мозге под влиян
ществ (аминоуксусная ки
же оказывает разнонапра
ния и выработки условных
(К. С. Раевский, А. Н. Ха

обуславливать ноотропный эффект некоторых производных ГАМК (К. С. Раевский, В. П. Георгиев, 1986).

На кафедре фармакологии Волгоградского мединститута с 1980 года изучаются ноотропные свойства новых производных ГАМК (фенибут, фепирон и их производные под лабораторными шифрами Л-44 и Л-49), синтезированных на кафедре органического синтеза ЛГПИ им. А. И. Герцена (г. Ленинград) под руководством заслуженного деятеля науки РСФСР, профессора В. В. Перекалина. Эти вещества улучшают обучение животных на моделях выработки условных реакций пассивного и активного избегания и в водном лабиринте.

При клиническом применении обнаружена ноотропная активность у фенибута. Изучение нейрохимических механизмов действия этих веществ показало, что они не изменяют содержания ГАМК и активность фермента ее синтеза — глутаматдегидрогеназы в целом мозге (А. М. Жарковский и соавт., 1981; Л. Х. Алликметс и соавт., 1983; В. В. Перекалин и соавт., 1986). Эти вещества не взаимодействуют с ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторами, за исключением фенибута, который является слабым агонистом ГАМК_B-рецепторов (Л. Х. Алликметс и соавт., 1983). По данным К. С. Раевского (1986), системное введение пирацетама вызывает понижение содержания ГАМК и активность глутаматдегидрогеназы в целом мозге. Изучаемые производные ГАМК также оказывают влияние на систему ГАМК, однако оно выявляется не на целом мозге, а в его структурах. Так, фенибут повышает содержание ГАМК в стриатуме и лимбических структурах (А. М. Жарковский и соавт., 1981). По нашим данным, структурный аналог фенибута — вещество Л-44 также повышает содержание ГАМК в стриатуме, не изменяя ее уровня в лимбических структурах. Циклические производные ГАМК — фепирон и вещество Л-49, напротив, снижают уровень ГАМК в этих структурах, подобно пирацетаму (Л. Х. Алликметс и соавт., 1983; В. В. Перекалин и соавт., 1986).

Вероятно, что выявленное влияние изучаемых производных ГАМК на содержание ГАМК в структурах мозга не является компонентом механизма их ноотропного действия.

Известно, что ГАМК сама по себе может оказывать неоднозначное влияние на функцию памяти, ухудшая или улучшая результаты обучения в зависимости от пути введения ГАМК и модальности подкрепления (П. Д. Шабанов, 1983). Повышение уровня эндогенной ГАМК в мозге под влиянием ГАМК-ергических препаратов и веществ (аминоуксусная кислота, Н-дипропилацетат, мусцимол) также оказывает разнонаправленное действие на результаты обучения и выработки условных рефлексов у животных в эксперименте (К. С. Раевский, А. Н. Харламов, 1980; А. Н. Харламов, 1980; Jshi-

kava, Saito, 1978; Creck et al., 1978; Biswas, Carlsson 1978; Koella, 1981). Синаптические эффекты эндогенной ГАМК наряду с метаболическими эффектами могут вносить свой вклад в ноотропное действие ГАМК и ГАМК-позитивных веществ. Основой такого действия могут быть следующие нейрофизиологические и нейрохимические явления:

- восстановление нарушенного баланса тормозных и возбуждающих процессов в центральной нервной системе благодаря оптимизации работы ГАМК-системы;

- улучшение деятельности центральной нервной системы в результате психоэнергизирующего действия препаратов, активирующих обмен и энергетические процессы в нервных клетках;

- восстановление эмоционального статуса, нарушенного эмоциогенными факторами, которое возможно в результате седативного или транквилизирующего эффекта, возникающего вследствие прямого ГАМК-миметического действия веществ;

- улучшение функций высшей нервной деятельности в условиях гипоксии, вызывающей нарушения энергетического баланса и нейромедиаторной функции моноаминов.

Характерным свойством ноотропных препаратов (в частности, пирацетама и его производного — прамирацетама) является отсутствие в спектре их фармакологического действия выраженного антихолинергического, антидофаминергического действия, они не ингибируют захват ГАМК и серотонина (Poschel et. al. 1983). Представляется перспективным применение лекарственных препаратов, у которых сочетаются свойства улучшать нейрометаболизм в тканях мозга и оптимизировать функционирование нейромедиаторных систем. Данные литературы, приведенные в таблице 5, указывают на то, что развитие многих патологических процессов при старении мозга и нервно-психических заболеваний связано с нарушением баланса нейромедиаторных систем, нейрогуморальной регуляции, снижением энергетического потенциала клеток нервной ткани и активности системы циклических нуклеотидов (Р. У. Островская, 1984). Указывается на необходимость разработки многокомпонентной терапии перечисленных состояний, в частности, эффективной комбинацией может оказаться сочетание ноотропов, компенсирующих ГАМК-недостаточность, с веществами пептидергической природы. Несомненный интерес представляет применение ноотропов в качестве корректоров нейрореплетической терапии; в сочетании с антидепрессантами при депрессиях, связанных с нарушением обмена ГАМК и обусловленным им нарушением выделения серотонина (Р. У. Островская, 1982а).

В настоящее время предпринимаются попытки изучить механизмы корректирующего влияния ноотропных средств при нарушениях,

вызываемых применением
тама на антифенामीно
ризует наличие антип
логической активност
эффект, который явля
ройдств при его прим
новили, что пираретам
галоперидола, ослабля
животным в дозе 300
1000 мг/кг. Предполаг
гениного эффекта галоп
в высоких дозах усили
мозных процессов (Р.
талептогенный эффект
как результат усиления
фаминергической систе
сперименты с ослабле
рацетама блокатором р
глутаминовой кислоты,
глутамат в реализации н
тровская и соавт., 1985)
Следует подчеркнуть
тивных аминокислот мог
дегенеративных заболева
Альцгеймера, оливоспин
сона (Meldrum, 1985).
В настоящее время ч
кологии возбуждающих
тет.
Наши работы (Г. В. К
lev et al., 1983, 1984), ди
(Н. А. Иванова, 1987, 1988), а
И. А. Григорьев, 1988), а
отечественные (О. В. Го
В. П. Георгиев, 1986), с
являясь одними из основ
копитающих, участвуют в
они, их аналоги и антаг
фармакологической корре
Вопрос об участии кислот
и аспарагиновая кислота
крайней мере о влиянии
процессы памяти в норм
В последнее время он,

вызываемых применением нейрорептиков. Изучали влияние пирата-та на антифенаминовый эффект галоперидола, который характе-ризует наличие антипсихотического действия в спектре фармако-логической активности галоперидола, и на его каталептогенный эффект, который является показателем экстрапирамидных расст-ройств при его применении (Р. У. Островская, 1986). Уста-новили, что пиратам, не изменяя антифенаминовой активности галоперидола, ослаблял каталептогенный эффект при введении животным в дозе 300 мг/кг и усиливал при введении в дозе 1000 мг/кг. Предполагается, что причиной усиления каталепто-генного эффекта галоперидола является способность пиратама в высоких дозах усиливать выраженность ГАМК-ергических тор-мозных процессов (Р. У. Островская и соавт., 1982б). Антика-талептогенный эффект пиратама в низких дозах трактуется как результат усиления глутаматергического контроля над до-фаминергической системой, в пользу чего свидетельствуют эк-сперименты с ослаблением антикаталептогенного эффекта пи-ратама блокатором рецепторов глутамата-диэтиловым эфиром глутаминовой кислоты, а также данные об участии системы пролин-глутамат в реализации ноотропного эффекта пиратама (Р. У. Ос-тровская и соавт., 1985).

Следует подчеркнуть, что антагонисты возбуждающих нейроак-тивных аминокислот могут оказаться эффективными при различных дегенеративных заболеваниях нервной ткани, таких, как болезнь Альцгеймера, оливоспиномозжечковая атрофия и болезнь Паркин-сона (Meldrum, 1985).

В настоящее время число наблюдений по физиологии и фарма-кологии возбуждающих медиаторных аминокислот неуклонно рас-тет.

Наши работы (Г. В. Ковалев и соавт., 1983, 1985, 1988, G. Kova-lev et al., 1983, 1984), диссертационные исследования сотрудников (Н. А. Иванова, 1987, В. А. Сажин, 1987, В. И. Петров, 1988, И. А. Григорьев, 1988), а также литературные данные, в том числе отечественные (О. В. Говорухин и соавт., 1983, К. С. Раевский, В. П. Георгиев, 1986), свидетельствуют, что глутамат и аспартат, являясь одними из основных возбуждающих медиаторов ЦНС мле-копитающих, участвуют в регуляции многих функций и, тем самым, они, их аналоги и антагонисты могут стать важными средствами фармакологической коррекции при патологии ЦНС.

Вопрос об участии дикарбоновых аминокислот (глутаминовая и аспарагиновая кислоты) в формировании памятного следа или по крайней мере о влиянии этих биологически активных веществ на процессы памяти в норме и патологии остается пока не решенным.

В последнее время он, однако, становится все более актуальным,

**Нарушения нейрометаболизма и нейромедиаторных функций
в процессах старения и при нервно-психических заболеваниях**

Заболевание	Нейрохимические изменения	Литературный источник
1	2	3
Процессы «физиологического» старения	Снижение активности аденилатциклазы, содержания циклической АМФ, ухудшение нейромедиации (снижение активности всех ферментов, участвующих в синтезе медиаторов, замедление обратного захвата медиаторов, снижение интенсивности рецепторного связывания)	Pradhan 1981
Старческие нарушения (паркинсонизм, снижение мотиваций, нарушение краткосрочной памяти, расстройства сна)	Прогрессирующий дисбаланс между дофаминергической, холинергической и ГАМК-ергической системами	Pradhan 1980
Болезнь Пика (дегенеративное заболевание мозга)	Недостаточность глутаматдегидрогеназы	Jngvar et al., 1980; Constantinidis et al., 1981;
Болезнь Альцгеймера	Снижение эффективности функционирования холинергической системы медиации, снижение активности холинергических нейронов гиппокампа, деструкция нейронов при высвобождении возбуждающих аминокислот. Снижение концентрации соматостатина в кортикальных и гиппокампальных нейронах	Pugsley, 1982 Young et al., 1986 Davis et al., 1980
Болезнь (хорея) Хантингтона	Уменьшение концентрации субстанции Р в нейронах бледного шара и метэнкефалина в базальных ганглиях при повышенном содержании соматостатина и тиреотропного гормона в хвостатом ядре, подушке и globus pallidus	Emson et al., 1980

1	2	3
---	---	---

Шизофрения	Одним из патогенетических факторов является дефицит ГАМК-ергического контроля над дофаминергической передачей Патология обмена катехоламинов, задержка выделения глутамата нейронами фронтальной коры и полосатого тела Дефицит эндогенного антипсихотика — дестирозин-гамма-эндорфина	Roberts E., 1976 Kim et al., 1981 Van Praag et al., 1981
Осложнения нейролептической терапии: — экстрапирамидные нарушения, каталептогенный эффект — астенодепрессивные состояния с утомляемостью, психическим безразличием	Ускорение кругооборота дофамина в нигростриатной системе, угнетение аденилатциклазы «Снижение энергетического потенциала» Ослабление дофаминергической передачи, повышение скорости оборота ГАМК Угнетение флавокиназы и связанное с ним снижение содержания ФАД (коэнзим дыхательной цепи)	Л. Х. Алликметс, А. М. Жарковский, 1986; Р. У. Островская, 1986 Г. Я. Авруцкий, А. А. Недува, 1981 Marco et al., 1978 Pinto et al., 1981
Депрессии	Недостаточность ГАМК-системы, в частности, снижение содержания ГАМК в спинномозговой жидкости больных Снижение уровня эндорфинов Нарушение обмена серотонина	Corchi et al., 1978 Gold et al., 1980 Lehman et al., 1979 Kim et al., 1981

Таблица 5

**Нарушения нейрометаболизма и нейромедиаторных функций
в процессах старения и при нервно-психических заболеваниях**

Заболевание	Нейрохимические изменения	Литературный источник
1	2	3

Процессы старения «физиологического»	Снижение активности аденилатциклазы, содержания циклической АМФ, ухудшение нейромедиации (снижение активности всех ферментов, участвующих в синтезе медиаторов, замедление обратного захвата медиаторов, снижение интенсивности рецепторного связывания)	Pradhan 1981
Старческие нарушения (паркинсонизм, снижение мотиваций, нарушение краткосрочной памяти, расстройства сна)	Прогрессирующий дисбаланс между дофаминергической, холинергической и ГАМК-ергической системами	Pradhan 1980
Болезнь Пика (дегенеративное заболевание мозга)	Недостаточность глутаматдегидрогеназы	Jngvar et. al., 1980; Constantinidis et al., 1981;
Болезнь Альцгеймера	Снижение эффективности функционирования холинергической системы медиации, снижение активности холинергических нейронов гиппокампа, деструкция нейронов при высвобождении возбуждающих аминокислот. Снижение концентрации соматостатина в кортикальных и гиппокампальных нейронах	Pugsley, 1982 Young et al., 1986 Davis et al., 1980
Болезнь (хорея) Хантингтона	Уменьшение концентрации субстанции Р в нейронах бледного шара и метэнкефалина в базальных ганглиях при повышенном содержании соматостатина и тиреотропного гормона в хвостатом ядре, подушке и globus pallidus	Emson et al., 1980

1	2	3
---	---	---

Шизофрения

Одним из патогенетических факторов является дефицит ГАМК-ергического контроля над дофаминергической передачей Roberts E., 1976

Патология обмена катехоламинов, задержка выделения глутамата нейронами фронтальной коры и полосатого тела Kim et al., 1981

Болезнь (хорея) Хантингтона Уменьшение концентрации субстанции Р в нейронах бледного шара и метэнкефалина в базальных ган- Emson et al., 1980
 статина в кортикальных и гиппокампальных ней-
 ронах
 глиях при повышенном содержании соматостатина и
 тиреотропного гормона в хвостатом ядре, подушке и
 globus pallidus

1	2	3
---	---	---

Шизофрения

Одним из патогенетических факторов является дефи- Roberts E., 1976
 цит ГАМК-ергического контроля над дофаминерги-
 ческой передачей

Патология обмена катехоламинов, задержка выде- Kim et al., 1981
 ления глутамата нейронами фронтальной коры и
 полосатого тела

Дефицит эндогенного антипсихотика — дестирозин- Van Praag et al., 1981
 гамма-эндорфина

Осложнения нейролептической терапии:

— экстрапирамидные наруше- Ускорение кругооборота дофамина в нигростриатной Л. Х. Алликметс, А. М. Жарков-
 ния, каталептогенный эффект системе, угнетение аденилатциклазы ский, 1986; Р. У. Островская, 1986
 — астенодепрессивные состоя- «Снижение энергетического потенциала» Г. Я. Авруцкий, А. А. Недува, 1981
 ния с утомляемостью, психи- Ослабление дофаминергической передачи, повышение Marco et al., 1978
 ческим безразличием скорости оборота ГАМК
 Угнетение флавокиназы и связанное с ним снижение Pinto et al., 1981
 содержания ФАД (коэнзим дыхательной цепи)

Депрессии

Недостаточность ГАМК-системы, в частности, сни- Corchi et al., 1978
 жение содержания ГАМК в спинномозговой жидкос- Gold et al., 1980
 ти больных

Снижение уровня эндорфинов Lehman et al., 1979
 Нарушение обмена серотонина Kim et al., 1981

и успешное решение его может открыть новые подходы к изучению и пониманию нейрохимических основ памяти, новые пути фармакологической коррекции амнезий. Интерес к этой проблеме обусловлен сейчас двумя важными обстоятельствами. Во-первых, недавно предложена концепция медиаторной функции дикарбоновых кислот, разработка которой привела к обнаружению глутамат-аспартатергической системы ЦНС, реализующей процессы возбуждения в различных отделах головного и спинного мозга. Именно возбуждающим медиаторным аминокислотам отводят решающую роль в процессах проведения и переработки сенсорной информации различной модальности (Fagg, Foster, 1983). Во-вторых, глутаминовая и аспарагиновая кислоты являются важнейшими метаболитами нервной ткани. Эти аминокислоты и продукты их превращения участвуют в биосинтезе белков и нуклеиновых кислот, биоэнергетических циклах, способствуют транспорту продуктов метаболизма ионов через мембраны клеток и т. д. (А. Уайт и др., 1981). Естественно предположить, что глутаминовая и аспарагиновая кислоты могут корректировать нарушенный метаболизм нейронов, повышать их устойчивость к патологическим воздействиям и тем самым улучшать память.

Участие глутамат-аспартатергической системы ЦНС в различных стадиях формирования памятного следа (фиксация, консолидация, воспроизведение) не нашло пока достаточно глубокого отражения в литературе. Это обусловлено прежде всего тем, что известные селективные антагонисты рецепторов возбуждающих аминокислот плохо проникают через ГЭБ и их использование для фармакологического анализа подчас является неэффективным при условии системного введения. Неселективный антагонист N-метил-D-аспартатчувствительных рецепторов аминокислот — кетамин в дозах 15 и 30 мг/кг при п/к введении сразу после обучения УРПИ нарушает процессы памяти у крыс (Э. Э. Васар и др., 1988).

Однако выделить мнемотропный эффект кетамина, используя модель обучения с отрицательным подкреплением, трудно, так как этот препарат оказывает анксиолитическое и анальгетическое действие.

В нашей лаборатории научными сотрудниками В. А. Сажиним, А. В. Яницкой и И. П. Кулешовой был проведен поиск более адекватной модели нарушения памяти под влиянием антагонистов возбуждающих аминокислот. Обнаружено, что диэтиловый эфир глутаминовой кислоты вызывал амнезию УРПИ при системном введении до обучения или воспроизведения навыка у 1,5-месячных мышей. При введении за 15 мин до тестирования кетамин нарушал пространственную память у крыс в 8-лучевом радиальном лабиринте с пищевым подкреплением. Физостигмин и аспарагиновая кислота устраняли кетаминую амнезию, что позволяет предполагать наличие

функционального взаимодействия холинергической и глутамат/аспартатергической системы мозга в процессах памяти. В настоящее время заключение о важной роли возбуждающих аминокислот и их рецепторов в процессах памяти сделано также при изучении одиночных нейронов или их популяций. Большинство исследователей считают, что наблюдаемая длительная потенция в срезах гиппокампа, являющаяся признанной моделью нейронной памяти *in vitro*, реализуется через N-метил-D-аспартатчувствительные рецепторы возбуждающих аминокислот (Lynch, Bandry, 1984; Morris et al., 1986). Эти рецепторы относятся к потенциал-зависимому типу и регулируются ионами магния. С N-метил-D-аспартат-рецепторами многие авторы связывают процессы синаптической эластичности не только в гиппокампе, но и в коре и других структурах мозга, что может лежать в основе фиксации энграммы (Harrison, Simmonds, 1985). Большой интерес к этой связи вызывают данные, приводимые Б. И. Котляр (1986), о пластических изменениях исследуемых нейронов сенсомоторной коры ненаркотизированных крыс в ходе сочетаний звука с микроапликциями ацетилхолина и L-глутамата. Наблюдаемое в этих опытах возникновение условнорефлекторного ответа при использовании L-глутамата в качестве условного или безусловного раздражителя свидетельствует о возможном участии рецепторов возбуждающих аминокислот в формировании памятного следа на уровне корковых нейронов. Таким образом, если допустить, что полученные данные на нейронных моделях отражают общие нейрохимические закономерности деятельности мозга, то можно думать об участии возбуждающих медиаторных аминокислот и их рецепторов в процессах памяти. Однако для решения этой проблемы требуется еще значительное количество исследований на различных поведенческих моделях.

Как указано выше, глутаминовая и аспарагиновая кислоты выполняют важные метаболические функции в ЦНС. В частности, аспарагиновая кислота является прямым предшественником пуриновых и пиримидиновых оснований, которые в дальнейшем используются при биосинтезе нуклеиновых кислот, участвует в деятельности малат-аспартатной «челночной» системы митохондрий. Кроме того, аспарагиновая кислота способна превращаться в целый ряд веществ, являющихся субстратами энергетических и пластических циклов (А. Ленинджер, 1985). Глутаминовая кислота может превращаться в глутамин, который участвует в биосинтезе пуриновых нуклеотидов, медиаторов, утилизации аммиака.

В литературе имеется небольшое количество работ, в которых предпринята попытка изучить влияние глутаминовой кислоты на обучение и память животных.

Еще Zimmerman, Ross в 1944 году отметили позитивный эффект

глутаминовой кислоты в больших дозах на прохождение крысами лабиринта. Wincze, Vogel (1969) установили, что системное введение глутаминовой кислоты улучшает обучение крыс в оперантной методике.

По данным Кометиани П. А., Чилингарова А. О. (1975, 1975) ежедневное введение глутаминовой кислоты в дозе 200 мг/кг не вызывало изменений мнестических функций у крыс, однако повышало внимание и поисковую активность.

В одной из последних работ по этой проблеме (Agruso, Matthews, 1985) показано, что пероральное введение глутаминовой кислоты в дозах 50—400 мг в течение 2 месяцев способствовало более быстрому обучению по оперантной методике и более медленному угашению навыка по сравнению с контрольной группой и группой, получавшей витамин В₆. При этом отмечено повышение двигательной активности и работоспособности у крыс после введения глутаминовой кислоты.

Что касается влияния глутаминовой кислоты на процессы памяти при интрацентральном введении, то имеющиеся данные немногочисленны и противоречивы (Freed, Michaelis, 1976 а, в).

Таким образом, несмотря на слабое проникновение глутаминовой кислоты через ГЭБ, большинством авторов отмечено положительное влияние аминокислоты на процессы памяти и обучения при системном введении на экспериментальных моделях. Механизм этого остается невыясненным, помимо указанных метаболических эффектов глутаминовая кислота оказывает антигипоксическое и антиоксидантное действие (Г. А. Баскович и др., 1978; Н. А. Уфимцев, В. А. Иванов, 1984) и улучшает мозговой кровоток (В. П. Акопян, 1977).

Фармакологическая регуляция калиевых токов и процессы памяти. В последние годы отмечается интерес исследователей к влиянию различных биологически активных веществ на мембранные токи нервной клетки. Современные нейрофизиологические и нейрохимические исследования указывают на три основные группы молекулярных механизмов обеспечения активности нейронов:

1) синаптическая передача возбуждения через хемовозбудимую мембрану;

2) ионные механизмы регуляции процесса возбуждения в электрически возбудимой мембране;

3) механизмы эндонейрональной ритмики, связанные часто с локусом генерации пейсмекерной активности, который делает нейроны устройством со встроенным управляемым генератором (Э. Ф. Лаврецкая, 1985).

Внимание специалистов-нейрофизиологов и фармакологов до

сих пор преимущественно
нейропсихотропных пре
изучение фармакологиче
возбудимой мембраны. Е
соединений, имеющих пр
гического воздействия.
центральной и перифери
через их влияние (блока
браны. Среди прочих ф
веществ указывается их
улучшение под влияни
крыс в Т-образном лабир
тробовым отрицательн
авт., 1978; Э. Ф. Лаврецк
1983).

В описании механизм
мнестических процессов
памяти указывается, что ка
память связаны с блокад
нием высвобождения мед
(рис. 9).

При этом, как показ
ингибитора протеинкина
поминания тесно связан
го уровня ц-АМФ в кле
щие долговременную или
собой за исключением п
Электрофизиологи
действия ноотропов
ческая кортикальная акт
тверждаться в электро
следует признать, что эта
пов мало разработана в

Исследователи фирм
транскаллозальный вызв
шек, установили, что это
тивное действие на вызв
ляции ассоциативной су
фект характеризовался у
ты вызванного потенци
введения пирацетама и
Специфическое влиян
свойства коры подтверди
хватывающей депрессии
тельствовало об облегче

сих пор преимущественно привлечено к синаптическому действию нейрорепсихотропных препаратов. Представляется плодотворным изучение фармакологической регуляции ионных каналов электро-возбудимой мембраны. В настоящее время обнаружен ряд новых соединений, имеющих принципиально новый тип психофармакологического воздействия, — стимулирующие эффекты на функции центральной и периферической нервной системы, осуществляемое через их влияние (блокада) на калиевые каналы возбудимой мембраны. Среди прочих фармакологических эффектов этой группы веществ указывается их влияние на память и обучение, в частности, улучшение под влиянием производных аминопиридина обучения крыс в Т-образном лабиринте с пищевым положительным или электроболевым отрицательным подкреплением (И. П. Ашмарин и соавт., 1978; Э. Ф. Лаврецкая и соавт., 1981; Р. И. Кругликов и соавт., 1983).

В описании механизма действия этих веществ на процессы памяти указывается, что как кратковременная, так и долговременная память связаны с блокадой калиевых каналов мембраны и увеличением высвобождения медиатора в окончаниях сенсорных нейронов (рис. 9).

При этом, как показали специальные исследования с помощью ингибитора протеинкиназы (Kandel, Schwartz, 1982), процесс запоминания тесно связан с длительностью сохранения повышенного уровня ц-АМФ в клетке и молекулярные события, опосредующие долговременную или краткосрочную память, совпадают между собой за исключением последней стадии (рис. 10).

Электрофизиологические корреляты ноотропного действия ноотропов на кору головного мозга. Специфическая кортикальная активность действия ноотропов должна подтверждаться в электрофизиологических экспериментах. Однако следует признать, что эта область исследований в отношении ноотропов мало разработана в настоящее время.

Исследователи фирмы UCB, изучая действие пирацетама на транскаллозальный вызванный потенциал у курарезированных кошек, установили, что этот препарат вызывает специфическое селективное действие на вызванный потенциал при электрической стимуляции ассоциативной супрасильвиевой коры (Scondia, 1977). Эффект характеризовался увеличением амплитуды каждой компоненты вызванного потенциала (быстрой и медленной волны) во время введения пирацетама и сохранялся спустя 2 часа после введения.

Специфическое влияние пирацетама на электрофизиологические свойства коры подтвердилось в опытах при изучении корковой захватывающей депрессии у крыс (Burešova, Bureš, 1976), что свидетельствовало об облегчении межполушарного переноса, а также в

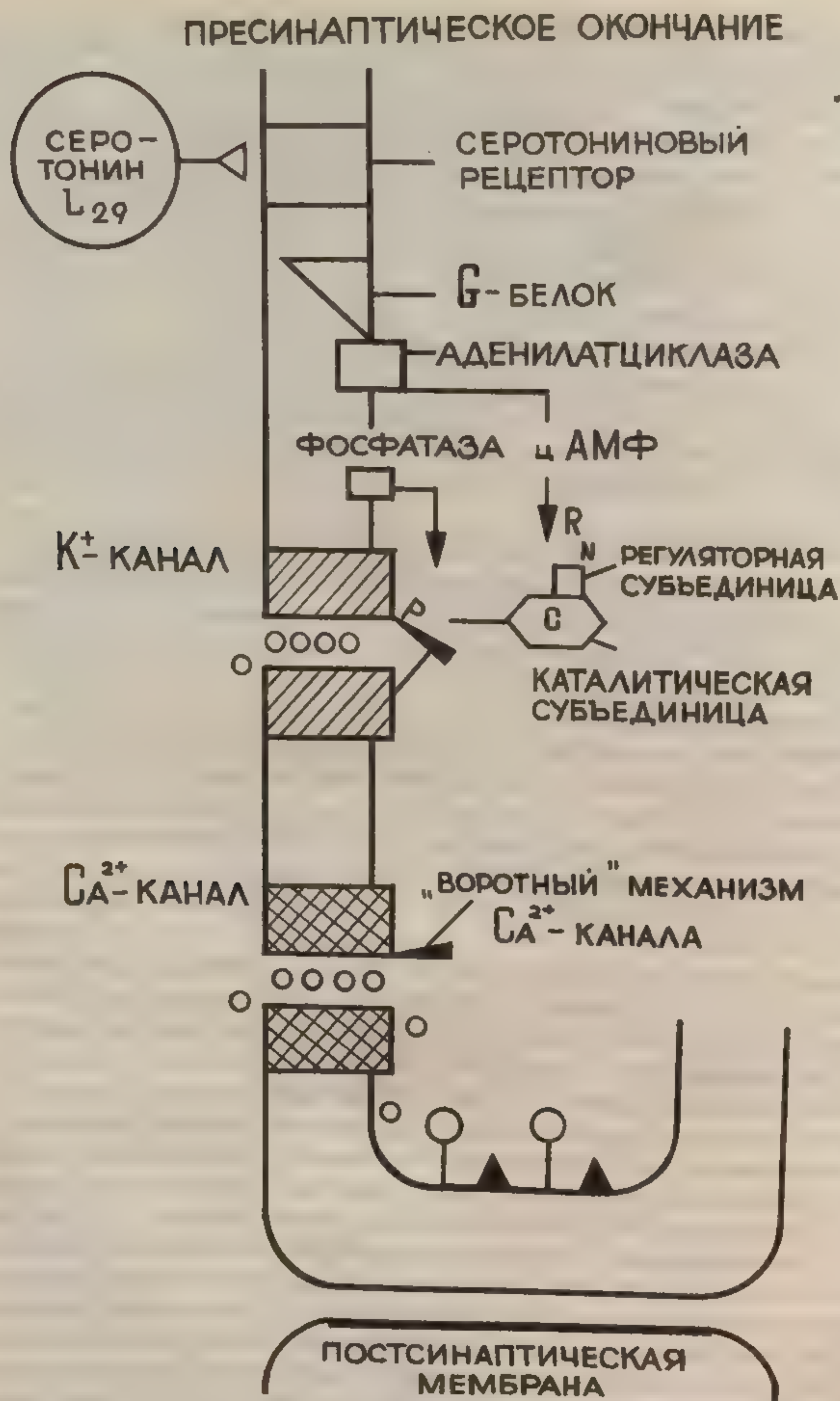


Рис. 9. Молекулярная модель пресинаптической активации, лежащей в основе кратковременной памяти, сенситизации (Klein, Kandel, 1980).

опытах, где было установлено, что на кортико-кортикальный или полисинаптический путь (Kolson, 1975).

В опытах на животных методов также было установлено, что на спонтанную ЭЭГ (электроэнцефалограмму) битуровой интоксикации (G Lesuisse, 1976).

Свойственное пирацетаму коры головного мозга, как специфических электрофизиологических изменений под влиянием этого препарата с уменьшением дисперсии пиков с сопутствующим подниманием вне фокуса максимумов (Р. У. Островская, 1982 а).

Пирацетам (100—500 мг/кг) в опытах на неокортексе оказывали выраженное сходство ритмики ЭЭГ коры и гиппокампа и стабилизации доминантных ЭЭГ крыс (С. В. Крапивин, 1972) при одновременном появлении умственной работоспособности также сопровождается увеличением спектра ЭЭГ человека (И. В. Крапивин, 1972) при одновременном появлении биоэлектрической активности под влиянием препарата связать полученные результаты.

Критические изменения в пресинаптической активности сенсорных нейронов (комплекс нейрона, участвующий в формировании памяти) при этом уменьшается вследствие десенситизации. Медиатором в этих процессах является серотонин, и c-АМФ участвует в регуляции процессов диссоциации киназы и фосфорилирования протейкиназы. К рис. 9.

опытах, где было установлено активирующее действие пирацетама на кортико-кортикальный вызванный потенциал, но не на таламо-кортикальный или полисинаптический потенциалы (Wolthuis, Nikolson, 1975).

В опытах на животных с помощью электроэнцефалографических методов также было установлено, что пирацетам не оказывает влияние на спонтанную ЭЭГ (Giurgea, 1972), защищает мозг при барбитуровой интоксикации (Moyersoons, Giurgea, 1974) и при различных формах гипоксии (Giurgea et al., 1970; Giurgea, Mouravieff-Lesuisse, 1976).

Свойственное пирацетаму усиление ассоциативной деятельности коры головного мозга, как предполагают, отражается в таких специфических электрофизиологических особенностях, как формирование под влиянием этого препарата «центрированной» частоты ЭЭГ с уменьшением дисперсии частот и усиление возвратного торможения с сопутствующим подавлением разрядов в синапсах, находящихся вне фокуса максимальной активности (Д. Чавдаров, 1980; Р. У. Островская, 1982 а).

Пирацетам (100—500 мг/кг) и центрофеноксин (25—200 мг/кг) в опытах на ненаркотизированных кроликах и крысах оказывали выраженное сходное действие на организацию основной ритмики ЭЭГ коры и гиппокампа животных, что отражалось в увеличении и стабилизации доминирующего пика мощности спектров ЭЭГ крыс (С. В. Крапивин, Т. А. Воронина, 1987). Известно, что усиление умственной работоспособности при решении сложных задач также сопровождается увеличением пика доминирующего ритма спектра ЭЭГ человека (И. Н. Книпст и др., 1982; М. Н. Ливанов, 1972) при одновременном повышении уровня пространственной синхронизации биоэлектрических колебаний. По мнению Т. А. Ворониной и С. В. Крапивина (1987), усиление организации ритмической активности под влиянием пирацетама и центрофеноксина позволяет связать полученные эффекты с ноотропным действием 2 ве-

Критические изменения в процессе привыкания формируются в синапсах, которые образованы сенсорными нейронами на мотонейронах или интернейронах (комплекс нейронов, участвующий в формировании рефлекса избегания у моллюска). При этом уменьшается выделение медиатора на повторные стимулы.

Сенситизация опосредуется модуляторным нейроном L_{28} и небольшой группой клеток L_{29} . Медиатором в этих нейронах является серотонин. Усиленный выброс серотонина приводит к увеличению внутриклеточного содержания ц-АМФ. В свою очередь, и серотонин, и ц-АМФ увеличивают вход Ca^{2+} в пресинаптическое волокно, что сопровождается увеличением выброса медиатора. Эти эффекты серотонина и ц-АМФ находятся в зависимости от блокады калиевых каналов, которые регулируются процессами диссоциации регуляторных субединиц ц-АМФ — зависимой протеинкиназы и фосфорилированием K^+ — канала каталитической субединицей этой протеинкиназы. К рис. 9.

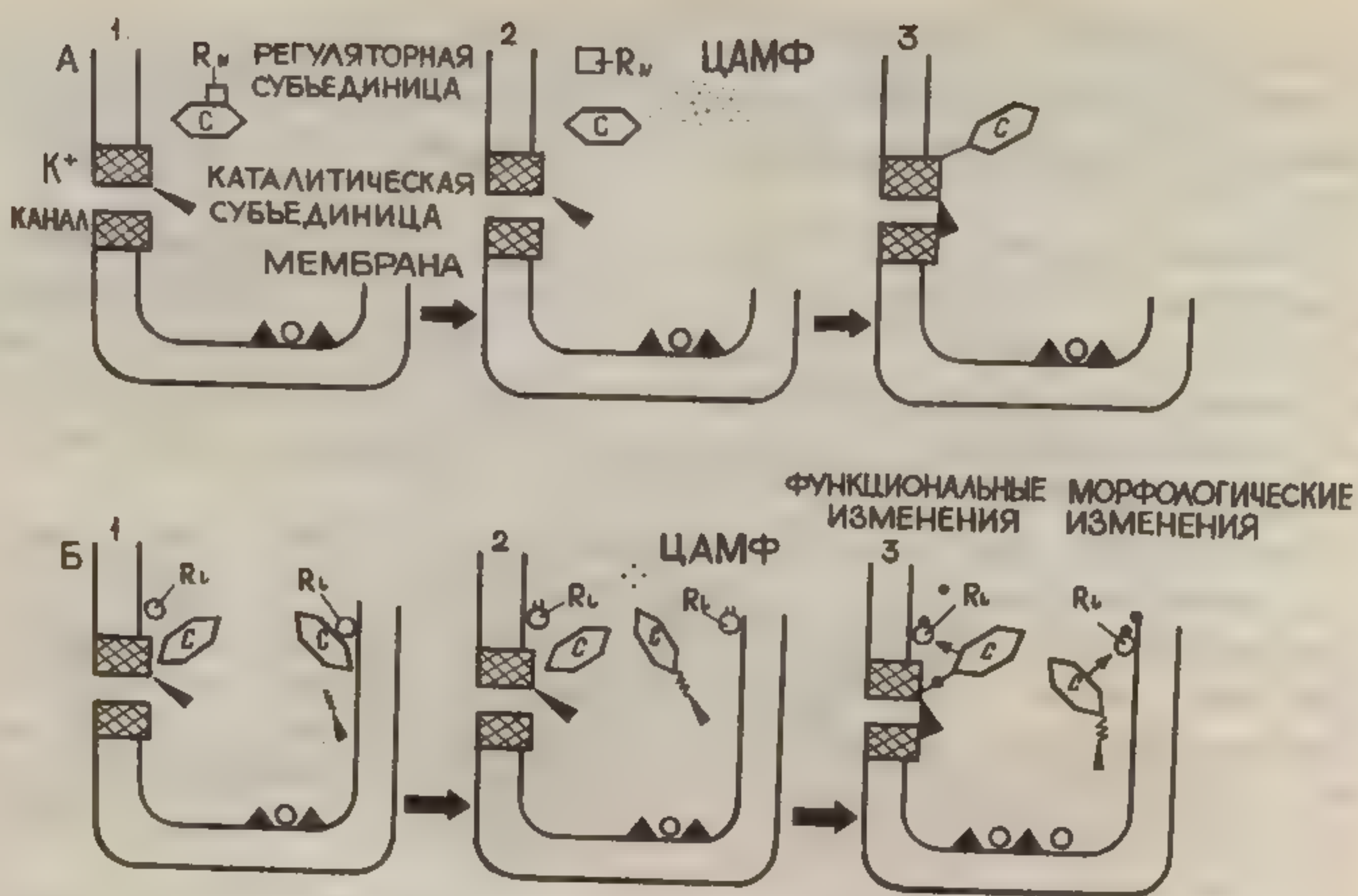


Рис. 10. Молекулярные модели кратковременной (А) и долговременной памяти (Б) (Kandel, Schwartz, 1982).

А. (1) При кратковременной памяти протеинкиназа имеет нормальную регуляторную субединицу (R_N), не ориентированную специально на субстратный мембранный белок, связанный с K⁺-каналами.

(2) В интактных нервных окончаниях необходимы высокие концентрации ц-АМФ для активации каталитической субединицы (С) ■

(3) фосфорилирования мембранного белка, который индуцирует усиленный выброс медиатора. Запоминание краткосрочно, так как концентрация ц-АМФ быстро падает после стимуляции серотонином.

Б. (1) В процессе тренировки в нейронах образуется новый класс регуляторных субединиц (R_L). В результате протеинкиназа становится специфичной и ориентированной на K⁺-канал и те активные зоны пресинаптической мембраны, где происходит прикрепление везикул и выброс медиатора. Эта новая протеинкиназа имеет более высокое сродство к ц-АМФ.

(2) В связи с этим требуется меньшее количество ц-АМФ для фосфорилирования белков-мишеней

(3) Морфологически фосфорилирование белка ведет к стабильному увеличению синапса. Функционально K⁺-канал блокирован так же долго, сколько существует фосфорилированный белок, поэтому долговременная память связана с образованием новой белковой молекулы R_L.

ществ и предположить, что нейрофизиологическую основу их ноотропного действия составляет оптимизирующее изменение ритмики ЭЭГ и повышение уровня пространственной синхронизации биоэлектрических колебаний, что облегчает иррадиацию процессов возбуждения внутри полушарий мозга и между ними.

Специфической особенностью центрофеноксина, отличающей

его от пирacetam
спектра ЭЭГ в о
ЭЭГ, характер
et al., 1975).
Эти данные
центрофеноксина
нием на ритмиче
Учитывая холин
рофеноксина, ав
логические э
ны с холинergic
В лаборатор
СССР, Москва) С
сах выявил специ
ной активностью
оксипин и веществ
туды доминирую
мощности тета-д
коры и дорзально
что ноотропные в
вания животных и
тур мозга. Он уста
дают способность
рии по показателя
общей мощности
рий мозга. Было п
нарушения биоэле
венном старении к
При изучении
вает активизирую
туры (которые игр
га, а также мнест
после введения
Производное п
раженное, чем пир
казатели мозга, во
старых крыс, повы
гических нейронах
бледного шара (Р
исследование влия
ный возбуждающ
сохраняется в теч
et al., 1982).
По данным дис

его от пирацетама, является способность изменять пик мощности спектра ЭЭГ в области 10—12 Гц, соответствующий второму ритму ЭЭГ, характерному для крыс и кроликов (Т. Л. Беннет, 1977; Kramis et al., 1975).

Эти данные позволяют предположить, что ноотропный эффект центрофеноксина, возможно, обусловлен его организующим влиянием на ритмическую активность мозга в разных диапазонах частот. Учитывая холинергический компонент в механизме действия центрофеноксина, авторы полагают, что его фармако-электроэнцефалографические эффекты в определенной степени могут быть связаны с холинергической нейромедиаторной системой.

В лаборатории Т. А. Ворониной (НИИ фармакологии АМН СССР, Москва) С. В. Крапивин (1987) в опытах на кроликах и крысах выявил специфические особенности действия веществ с ноотропной активностью (пирацетам, пиритинол, центрофеноксин, клерегил, оксипин и вещество ЗС), которые заключаются в увеличении амплитуды доминирующего пика, увеличении абсолютной и относительной мощности тета-диапазона спектров мощности ЭЭГ сенсомоторной коры и дорзального гиппокампа, что позволило ему предположить, что ноотропные вещества приводят к повышению уровня бодрствования животных и усилению согласованности в работе разных структур мозга. Он установил, что указанные ноотропные вещества обладают способностью сглаживать уровень межполушарной асимметрии по показателям амплитуды и частоты доминирующего пика, по общей мощности спектров ЭЭГ структур левого и правого полушарий мозга. Было показано защитное влияние изученных веществ на нарушения биоэлектрической активности структур мозга при естественном старении крыс и в условиях хронического введения этанола.

При изучении ЭЭГ у людей установлено, что пирацетам оказывает активизирующее действие на амигдалогиппокампальные структуры (которые играют главную роль в интегративной функции мозга, а также мнестических функциях) примерно в течение 30 минут после введения (Pogady, 1977).

Производное пирацетама — прамирацетам оказывает более выраженное, чем пирацетам, действие на электрофизиологические показатели мозга, восстанавливая дефицит возбудимости нейронов у старых крыс, повышая скорость проведения импульсов в холинергических нейронах медиального септального ядра и вентрального бледного шара (Poschel et al., 1982). Электроэнцефалографическое исследование влияния пирацетама на людях указывает на выраженный возбуждающий эффект (повышение бдительности), который сохраняется в течение длительного времени (3—6 часов) (Freedman et al., 1982).

По данным дискриминантного анализа параметров Рила, уста-

новлено, что ноотропный препарат мефексамид вызывает специфическую избирательную активацию ЭЭГ, в большей степени затрагивающую структуры, связанные в реципрокную систему «кора-ретикулярная формация-гиппокамп», которая выражается в активации альфа-ритма (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984).

Под влиянием ноотропных веществ, таких, как пирацетам, метилглюкамин оротовой кислоты, увеличивается синхронизация и частота Q-ритма (Krug et al., 1978— цит. по Ю. Г. Бобкову и соавт., 1984). Ритмическую активность гиппокампа рассматривают как индикатор процессов, лежащих в основе формирования следов памяти (Adey et al., 1960). При введении мефексамида также наблюдали повышение доли Q-ритма в частотном спектре ЭЭГ: коре, ретикулярной формации и гиппокампе (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984).

Антигипоксические эффекты ноотропов. Одним из наиболее выраженных свойств ноотропов является их антигипоксическое действие, которое, по-видимому, является следствием их нейрометаболических свойств. В эксперименте это свойство является наиболее легко тестируемым, поэтому привлекает внимание многих исследователей как возможный скрининговый коррелят ноотропного действия. Однако выраженность ноотропного эффекта не находится в линейной зависимости от выраженности антигипоксических эффектов. И даже более того, многие сильные антигипоксанты не являются ноотропными средствами, не имеют ноотропного компонента в спектре своего нейрофармакологического действия, а зачастую оказывают депримирующее влияние на центральную нервную систему.

В частности, изучая антигипоксические и ноотропные свойства некоторых производных ГАМК (линейной и циклической), а также ГАМК-ергических средств, влияющих на функционирование системы ГАМК, группа исследователей, возглавляемых Р. У. Островской, обнаружила, что на модели гипоксической гипоксии вещества с самым различным нейротропным профилем оказывали антигипоксическое действие. В этой группе веществ были и ноотропные средства — пирацетам, дефинилгидантоин, центрофеноксин, энцефабол, дигидроэрготоксин, винкамин, оротовая кислота, и транквилизатор фенибут, и средство с выраженными седативными эффектами баклофен, и производные метаболита «шунта» ГАМК-натрия и лития оксibuтират, депакин и некоторые другие (Р. У. Островская; С. С. Трофимов, 1984; Р. У. Островская, 1982; Р. Л. Попова и соавт., 1983). Антигипоксический эффект этих веществ сопоставляли с их антиамнестическим действием на модели ретроградной амнезии, вызываемой электрошоком, после выработки условной реакции пассивного избегания. Выяснилось, что сильный антигипоксик депакин не влиял и даже усиливал амнезию, вызванную электрошоком. Та-

ким образом, эти эксперименты показали, что наличие антигипоксического действия не всегда свидетельствует о ноотропных свойствах препарата, однако антиамнестическое действие всегда сопровождается антигипоксическими эффектами, что, по всей вероятности, заложено в механизме ноотропного действия, одним из компонентов которого является положительное влияние на нейроэнергетику и нейрометаболизм.

Как показали недавние исследования Т. А. Ворониной и соавторов (1987), отчетливое антиамнестическое действие у белых мышей-самцов оказывают все вещества, обладающие ноотропным компонентом независимо от их механизма и основного проявления действия. При этом наибольшей активностью обладали вещества с общим метаболическим (пирацетам, пиритинол) и холинергическим (центрофеноксин, клерегил, эуклидан) механизмом действия. Однако ГАМК-ергические вещества (фенибут, пантогам, натрия оксипутират) имели значительно меньшую активность по этому показателю. Между антиамнестическим и противогипоксическим эффектами в ряду указанных веществ с ноотропными свойствами отсутствует корреляционная связь.

На основании собственных и литературных данных авторы приходят к заключению, что базисными для оценки ноотропных веществ являются модели экспериментальных амнезий, а не модели различных гипоксий.

Гипоксия мозга, как известно, характеризуется грубыми расстройствами энергетического баланса нервных клеток, нарушается нейромедиаторная функция моноаминов: снижается содержание норадреналина, дофамина, снижается скорость их метаболизма (Э. Б. Арушанян, Ю. А. Белозерцев, 1979). О гипоксии мозга можно судить по многим биохимическим показателям, в частности, по содержанию молочной и пировиноградной кислот в тканях мозга (основной показатель соотношения аэробных и анаэробных процессов). Для гипоксии характерно накопление лактата в мозговой ткани и преобладание уровня его содержания над содержанием пирувата. Особенностью антигипоксантов (производных ГАМК и ГАМК-ергических средств) является их действие, предотвращающее накопление лактата (Р. У. Островская, 1982). Механизм этого эффекта, возможно, связан с избыточной нагрузкой НАД, образующегося при восстановлении янтарного полуальдегида в ГАМК, с последующим метаболизмом лактата (Р. У. Островская, 1982 а).

Гипоксия вызывает торможение выброса дофамина в срезах гиппокампа взрослых крыс (Fischer et al, 1984), что, по-видимому, отражает нарушение функционирования поврежденных мембран, которое вызывается фосфолипидной пероксидацией, подобно тому как при ишемии происходит нарушение холинолипидных структур. Эти

физической работы: психон-
мания, перитин, меридит
и ряд других и особенно а-
действие препаратов этой
психостимулирую-
нарастающим источ-
систем, поэтому рекоменду-
показаниям с
(Ю. Г. Бобков и соавт., 1980)
препаратов — нейр-
мом-

(Ю. Г. Бобков и соавт., 1978)

Ряд препаратов, содержащих водные витаминов, гормонов, усиливающих физическую выносливость макроэргических процессов, чем действие психостимуляторов. Схо

называемые адаптогенами (ры растительного происхождения) проявляются на фоне переувлажнения у детей-гипертоников. Авторы исследования И. И. Брехмана, 1968, 1970.

Малоизученными эффектами (или стрессорно-тревожным) действия. Вспомогательной активности (Dostalova, Hrbek, 1977) что пираретам в отличие от анксиогенного действия пираретама, снижает стресс.

Можно думать, что

способностью в условиях действия острых астенизирующих обусловлено оптиций ГАМК-систе
но в нашей
О. В. С.

физической работоспособности и психической деятельности,—фенамин, первитин, меридил, пиридрол, целерт, реактиван, сиднокарб и ряд других и собственно аналептики — коразол, бемеGRID, кофеин. Действие препаратов этой группы характеризуется быстро наступающим психостимулирующим эффектом, который, однако, сменяется нарастающим истощением ресурсов всех жизненно важных систем, поэтому рекомендуется их однократное применение по жизненным показаниям с последующим полноценным отдыхом (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984).

Ряд препаратов — нейрометаболические стимуляторы, производные витаминов, гормоны, энергодающие субстраты — восстанавливают физическую выносливость при утомлении благодаря наличию макроэргических групп, а также путем включения соответствующих субстратов и метаболизм. Эффект их более мягко выражен, чем действие психостимуляторов, но проявляется после длительного применения. Сходным действием обладают препараты, называемые адаптогенами (дибазол и его производные и стимуляторы растительного происхождения типа женьшеня). Их эффекты проявляются на фоне переутомления и детально изучены исследователями школы И. И. Брехмана (данные см. в монографиях И. И. Брехмана, 1968, 1976).

Малоизученными эффектами ноотропов являются также их антистрессорное (или стресспротективное) и анксиолитическое (противотревожное) действия. Есть экспериментальные данные об анксиолитической активности пирацетама и его антистрессорных эффектах (Dostalova, Hrbek, 1981). Хотя Petkov et al (1987) показали, что пирацетам и отличие от адафеноксата и меклофеноксата оказывает анксиогенное действие. Изучение стресс-протективной активности пирацетама, сиднокарба и фенибута в условиях психологического стресса у здоровых лиц показало, что пирацетам и сиднокарб оказывали выраженное положительное влияние на показатели скорости мышления, фенибут проявлял умеренные стресс-протективные свойства (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984).

Можно думать, что отмечаемое клиницистами (Л. С. Мехилане, В. Э. Васар, 1983) свойство фенибута улучшать эмоциональное и интеллектуально-мнестическое состояние, а также усиливать работоспособность в условиях повышенного напряжения, усталости, действия острых астенизирующих и других экстремальных факторов обусловлено оптимизацией адаптивной и энергетической функций ГАМК-системы мозга, как это было показано экспериментально в нашей лаборатории (Г. В. Ковалев, А. А. Спасов и соавт., 1987; О. В. Островский, 1987).

Применение пирацетама (50 мг/кг, два раза в сутки, в/бр) в условиях стресса крыс-самцов выявило его выраженное стресс-про-

тективное действие, проявившееся в сохранении функциональной активности ЦНС, уменьшении патофизиологических проявлений стресс-синдрома и выраженности морфологических реактивных изменений (В. М. Виноградов, А. А. Клишов, В. Ф. Катков и др., 1987). При этом отмечено повышение общей поведенческой активности животных и скорости обучения, уменьшение язвообразования на слизистой оболочке желудка и атрофии вилочковой железы. При гистологическом исследовании выявлено сохранение нормальной структуры определенной части нейронов коры большого мозга и мозжечка. Уменьшилось количество нервных клеток с явлениями деструкции, реже встречались нейроны с крупными вакуолями в цитоплазме и ядрах. В печени также уменьшились дистрофические изменения. В почках в условиях применения пираретама отмечено снижение альтернативных изменений.

Повышение резистентности церебровисцеральных систем к воздействию экстремальных факторов на фоне пираретама, по мнению авторов, обусловлено, по-видимому, его положительным влиянием на энергетический и пластический обмен (В. Ф. Катков, Е. Б. Каткова, 1984). Об этом свидетельствует усиление репаративных процессов при его введении в исследованных структурах мозга, печени и почек.

Выраженная стресс-протективная активность пираретама, по-видимому, основана на отличном от транквилизаторов бензодиазепинового ряда механизме регуляции психоэмоционального напряжения. Группа исследователей (В. В. Рожанец и соавт., 1986) приходит к выводу, что анксиолитическое действие пираретама, так же как и мебикара, у нормальных животных может осуществляться без участия бензодиазепиновых рецепторов. Предполагается, что ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс не акцептирует эти вещества, так как содержит эндогенные ингибиторы ГАМК-модулирующего действия. Однако пираретам (так же, как и мебикар и лонетил) проявлял аффинитет к «активированным» бензодиазепиновым рецепторам (тестирование на мембранах гиппокампа, отмытых от возможного эндогенного лиганда, где добавление ГАМК вдвое увеличивает аффинность бензодиазепинового рецептора) (Н. Д. Данчев, В. В. Рожанец — цит. по А. В. Вальдману, 1985). Допускается, что описанные условия тестирования ближе к ситуации, характерной для состояния страха — тревоги, и что в этом случае следует признать, что пираретам проявляет себя как бензодиазепиновый лиганд (А. В. Вальдман, 1985).

Анксиолитический эффект пираретама при длительном его применении сопровождается (в отличие от типичных транквилизаторов) усилением эмоциональной реактивности, что проявляется как в условиях конфликтной ситуации (аффективная вокализация, та-

хикардия, нарушение дыхания), так и в специальных исследованиях (И. Х. Рахманкулова и соавт., 1985). Механизм этого эффекта связывают с влиянием пирацетама на катехоламин- и холинергические системы.

Возможно, что транквилизирующий эффект пирацетама опосредуется через его нейрометаболический механизм действия. С одной стороны, повышая нейрометаболизм корковых структур, пирацетам усиливает кортикальный контроль над субкортикальным уровнем деятельности мозга (Giurgea, 1982), что способствует координации функциональных систем, ответственных за достижение биологически полезного результата. С другой — повышая синтез нуклеиновых кислот, пирацетам ускоряет развитие основных адаптивных процессов, способствует более оптимальному функционированию эндогенной антистрессорной системы (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984).

Влияние ноотропных средств на систему иммунитета. Интересен аспект влияния ноотропных средств на иммунологические реакции как в плане клинического применения с целью более детально представить спектр фармакологической активности препарата, так и в плане теоретическом, имея в виду сведения о наличии тесной онтогенетической и нейротрансмиссивной общности между нервной и иммунной системами (Е. А. Корнева и соавт., 1984; Б. Д. Янкович, 1984; Р. Эдер, 1984). Данные, которые, в частности, приводит Б. Д. Янкович (1984), демонстрируют влияние антимозговых антител на биоэлектрическую активность кошек, на электрические паттерны как пейсмекерных, так и непейсмекерных клеток ганглия улитки, на память и обучение кошки.

Обнаружено, что у лиц, страдающих церебральной атрофией, слабоумием, депрессией, шизофренией, повышена локальная чувствительность к антигенам нервной ткани. Высказывается гипотеза о том, что шизофрения представляет собой иммунологическое нарушение, обусловленное уникальным сывороточным белком. Перечисленные факты представляют собой «вехи» развития новой науки иммунонейропсихиатрии (Б. Д. Янкович, 1984).

В отношении ноотропных средств, в частности пирацетама, установлено наличие ингибирующего влияния на титры противомозговых антител в сыворотке крови животных, перенесших терминальное состояние (В. И. Ратников и соавт., 1985). Каков механизм этого влияния — общий антигипоксический или же это прямое воздействие на антителообразование? — пока окончательно не выяснено. Авторы, исходя из собственных данных и данных литературы о воздействии ГАМК на активность лимфоцитов, предполагают, что пирацетам ингибирует дифференцировку В-лимфоцитов в антителопродуценты. Наблюдается корреляция иммунодепрессивных свойств

производных пирацетама с их выраженной центральной депримирующей активностью, а усиливающее антителообразование действие других производных пирацетама коррелирует с их стимулирующим действием на центральную нервную систему (В. И. Ратников и соавт., 1985).

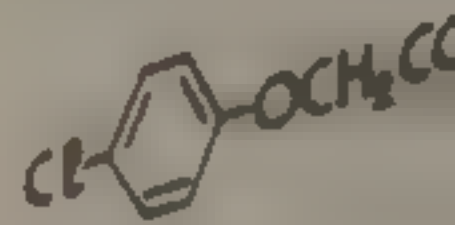
Анализ литературных данных показывает, что в настоящее время количество ноотропных препаратов и биологически активных веществ, улучшающих процессы памяти при различных патологических состояниях ЦНС, уже свыше десяти (рис. 11). Очевидно, в дальнейшем психофармакология обогатится новыми ноотропными средствами и рано или поздно возникнет необходимость классифицировать препараты группы ноотропов.

Процессы памяти имеют полихимическую природу, что является следствием медиаторного разнообразия синаптических контактов и сложностью метаболизма нервных клеток. Поэтому логично предположить, что ноотропные препараты могут улучшать память посредством влияния на различные биохимические системы и тем самым существенно различаться между собой. Имеющиеся литературные данные (см. раздел 1.3) убедительно показывают, что практически каждый ноотропный препарат имеет качественно свой спектр действия на метаболизм ЦНС. Кроме того, в основе нарушения памяти при различных патологических состояниях и в различные возрастные периоды лежат специфические биохимические изменения нервной ткани, характеризующиеся различной степенью обратимости деструкции (см. табл. 5). Естественно предположить, что для восстановления памяти при определенной патологии ЦНС наиболее эффективными ноотропными средствами являются те, которые в большей степени корректируют нарушенный метаболизм нейронов при данном заболевании.

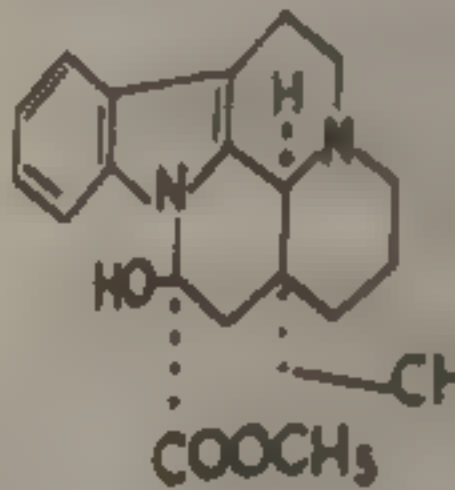
Поставленный вопрос классификации ноотропов на сегодняшний момент может решаться только приближенно, поскольку нейрорхимические механизмы действия этих препаратов остаются до конца невыясненными. Однако уже сейчас с определенной долей осторожности можно выделить несколько групп ноотропных средств.

К первой группе можно отнести ноотропные препараты (центрофеноксин, клерегил, прамирацетам, анирацетам) и ноотропоподобные вещества (холин, лецитин), улучшающие функционирование холинергической системы мозга: они могут оказаться эффективными для лечения дегенеративных заболеваний ЦНС (например, болезни Альцгеймера), связанных с гибелью холинергических нейронов. Эти вещества оказывают относительно высокое ноотропное

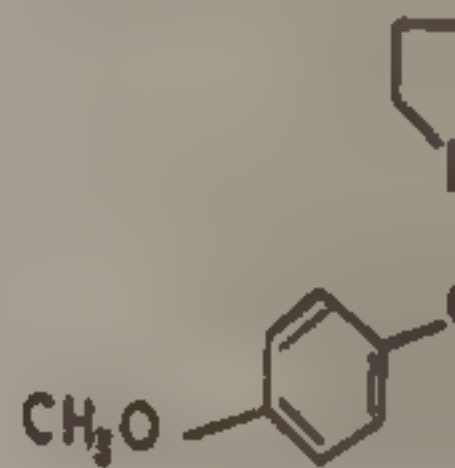
ЦЕНТРОФЕ



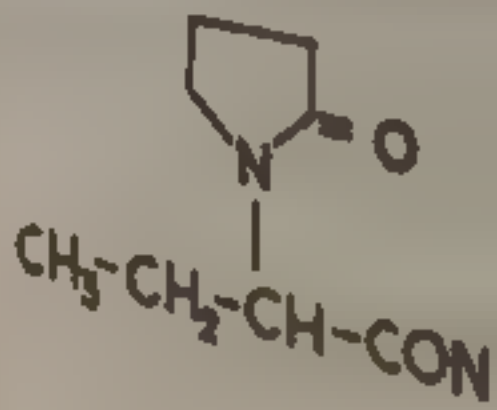
ВИНКАМИН



АНИРАЦЕТА



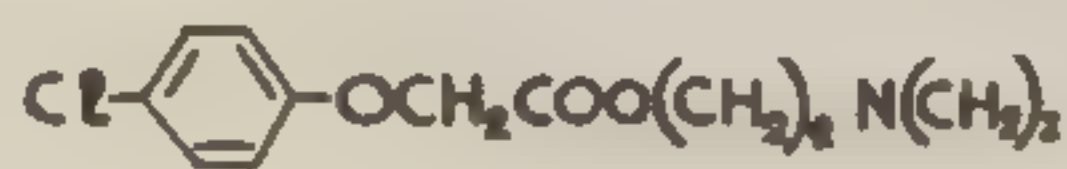
ЭТИРАЦЕТА



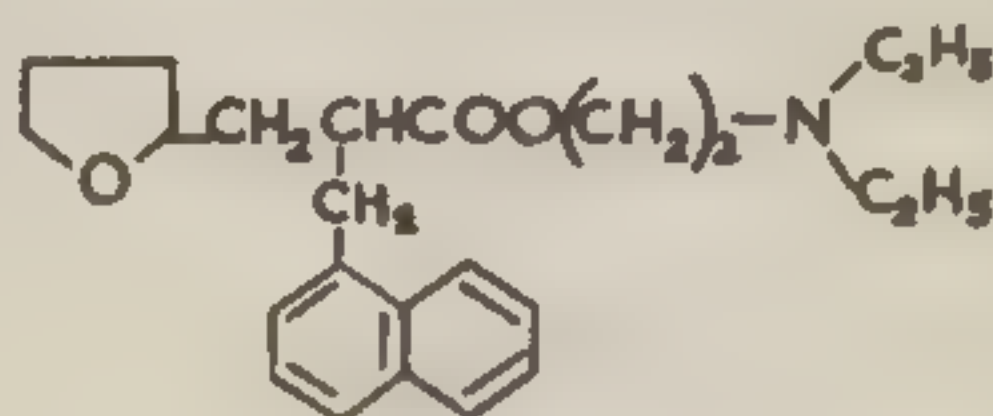
НО
H₃C

Рис. 11. Химич
нжен

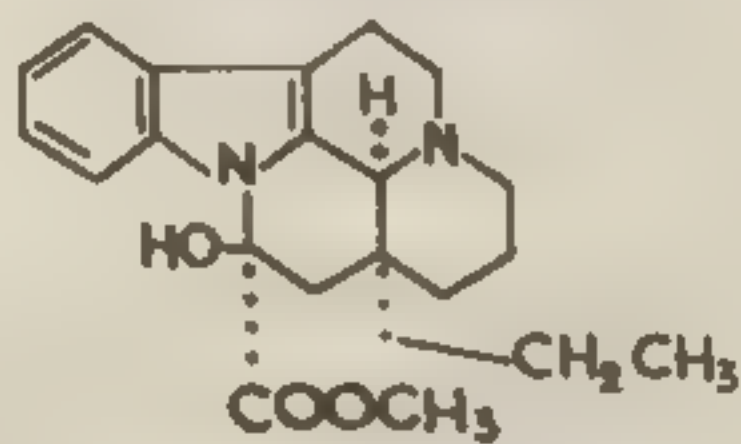
ЦЕНТРОФЕНОКСИН



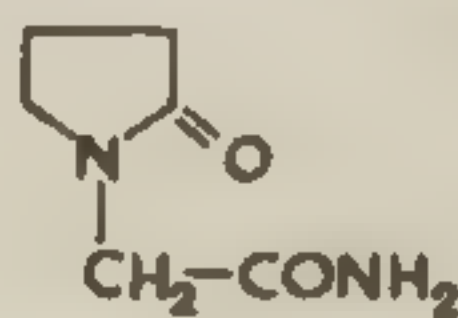
НАФТИДРОФУРИЛ



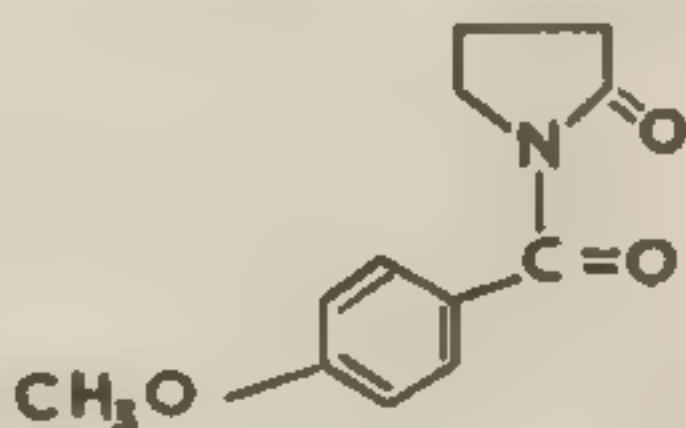
ВИНКАМИН



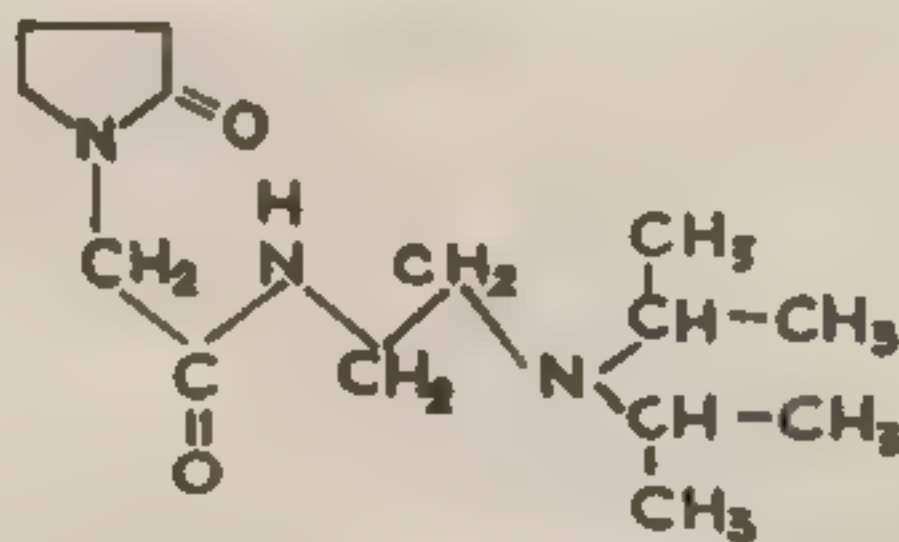
ПИРАЦЕТАМ



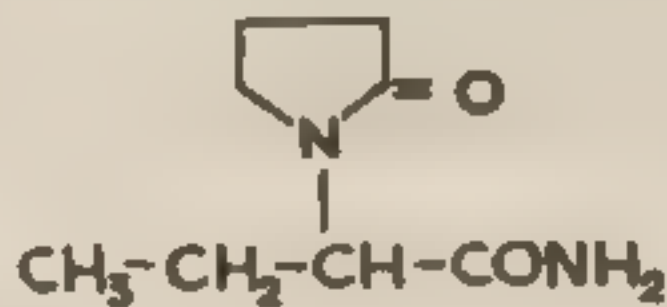
АНИРАЦЕТАМ



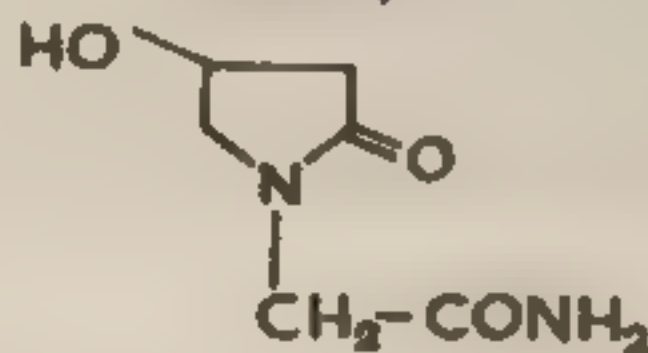
ПРАМИРАЦЕТАМ



ЭТИРАЦЕТАМ



ОКСИРАЦЕТАМ



ПИРИДИТОЛ

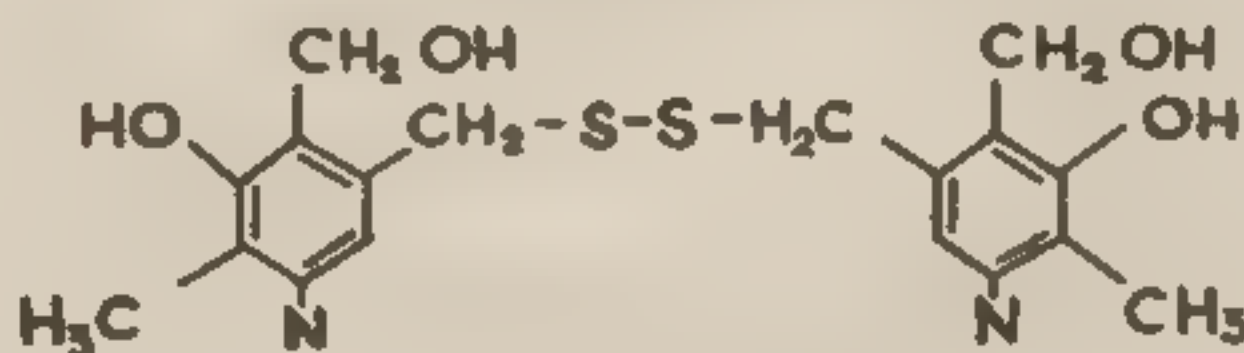


Рис. 11. Химические структуры широко применяемых ноотропных препаратов

действие при амнезии, вызванной М-холиноблокатором-скополамином, и на моделях изучения пространственной памяти.

Препараты второй группы (пирацетам, пиридитол) отличаются выраженным психоэнергизирующим компонентом, что обусловлено преимущественно стимулирующим эффектом на церебральный метаболизм и, прежде всего, энергетический обмен. Эти препараты в большинстве случаев недостаточно эффективны при дегенеративных заболеваниях ЦНС, но оказывают терапевтический эффект при задержке умственного развития в детском возрасте, травмах и ишемиях головного мозга, алкоголизме и лишь в качестве вспомогательных средств они используются при болезни Альцгеймера и различных психоневрологических синдромах.

К третьей группе можно отнести ноотропные средства (кавинтон и др.), оказывающие преимущественное действие на мозговой кровоток и применяющиеся в основном при нарушении мозгового кровообращения.

В особую группу следует отнести биологически активные вещества (оротовая кислота, никотиновая кислота, ацетилкарнитин), ноотропное действие которых обусловлено участием этих веществ в определенных метаболических процессах. Существенным отличием этих препаратов является то, что они сами непосредственно включаются в конкретные участки обмена веществ нервных клеток. Однако введение больших количеств метаболических субстратов обычно приводит к активации механизмов обратной связи и ограничению действия этих веществ. По всей вероятности, препараты этой группы могут быть рекомендованы в качестве средств вспомогательной терапии.

Приведенная классификация ноотропных препаратов является достаточно условной и упрощенной, т. к. сравнительная эффективность того или иного ноотропного препарата зависит от многих факторов (форма заболевания, возраст, длительность введения и т. д.). Например, в работах V. De Noble с соавт. (1986) и V. De Noble (1987) показано, что кавинтон оказывает положительный эффект при скополаминовой и гипоксической амнезии, а также при естественном угашении выработанного навыка. Однако эффективные дозы этого ноотропного препарата существенно различаются в зависимости от выбранной модели изучения памяти: 3—10 мг/кг при гипоксической амнезии, 18—30 мг/кг при угашении УРПИ и 200—300 мг/кг при скополаминовой амнезии.

В этой связи следует подчеркнуть необходимость изучения ноотропных средств на качественно различных экспериментальных моделях, что несомненно поможет правильно обосновать фармакотерапию нарушений памяти при расстройствах ЦНС различной степени тяжести.

Заключая обзор литературы о ноотропных средствах, надо отметить, что прошло около 20 лет с момента формулировки концепции «эталонного» препарата фармакологии, оказывающего стимулирующее действие на различные функции центральной нервной системы. Сейчас, когда накоплено много данных о фармакологическом действии пирacetama, выясняется, что его ноотропное действие в большинстве случаев обусловлено опосредованной стимуляцией, электрофизиологическим действием на мозговую активность. Складывается впечатление, что активное вещество обладает комплексными фармакологическими свойствами, в том числе и низкой токсичностью. Одним из недостатков пирacetama является его относительно низкая токсичность, однако малая токсичность не является критерием фармакологической активности. В заключение можно сказать, что в настоящее время наблюдается некоторое разочарование в отношении пирacetama, так как он не оправдал возлагавшихся на него надежд. Нам представляется удивительным, что в настоящее время не выражены свойства пирacetama.

Заключая обзор литературы по современным представлениям о ноотропных средствах, следует отметить следующее. Несмотря на то, что прошло около 15 лет с момента, когда впервые была сформулирована концепция «ноотропного» действия на примере первого «эталонного» препарата пирацетама, этот срок в современной психофармакологии оказался целой эпохой в формировании новых взглядов и представлений о тончайших нюансах влияния психотропных средств на различные уровни организации и функционирования центральной нервной системы. Выяснилось, что ноотропные средства или препараты с ноотропным компонентом в спектре их фармакологического действия не столь «инертны», как пирацетам. Сейчас, когда наработано достаточно большое число аналогов пирацетама, выясняется, что наряду с большей выраженностью их ноотропного действия и большей мере проявляется и их влияние на нейромедиацию, электрофизиологические показатели деятельности мозга. Складывается впечатление, что пирацетам как биологически активное вещество обладает довольно слабо выраженными фармакологическими свойствами, что прежде всего отражается в его предельной низкой токсичности. Малая токсичность всегда была желательным компонентом при создании любого лекарственного средства, однако малая токсичность — это и отражение малой фармакологической активности. И хотя первые испытания пирацетама вызвали некоторое разочарование, поскольку его активность оказалась ниже ожидаемой (М. Николова, Й. Йорданов, 1980), сейчас нам представляется удивительным, что столь уникальные, но слабо выраженные свойства пирацетама смогли быть обнаружены.

Глава 2

МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО И КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ НООТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Экспериментальное и клинико-фармакологическое изучение ноотропных средств — задача в методологическом плане сравнительно новая и неразработанная. В настоящее время отсутствуют системы скрининга ноотропных средств, не выявлены критерии, по которым можно сопоставлять эффективность новых веществ с «эталонными» ноотропными препаратами в эксперименте; более глубокого анализа требует вопрос об адекватности экспериментальных моделей на животных для выявления специфической активности веществ, улучшающих интеллектуально-мнестическую деятельность человека, необходимо создание банка данных о свойствах ноотропных средств для развития системы поиска и прогноза новых эффективных препаратов. Еще более сложной проблемой является отсутствие системы оценки эффективности ноотропных средств в условиях клиники или производственной деятельности человека. Критическая ситуация, сложившаяся в этой сфере, обусловлена отсутствием специальной подготовки врачей в области психологии, а психологов — в психиатрии (М. М. Кабанов и соавт., 1983; А. В. Петровский, В. С. Юркевич, 1985).

2.1. Методы экспериментальной фармакологии для поиска и изучения ноотропных средств

Уже почти столетие учеными-естествоиспытателями (начиная с работ Дарвина) признается наличие у животных способности к элементарной рассудочной деятельности. Еще исследованиями Торндайка (1911) показано, что нет принципиальных отличий в интеллекте животных всего эволюционного ряда, начиная от беспозвоночных и кончая человеческим младенцем. Вместе с тем Торндайк признает, что человеческий разум принципиально отличается от интеллекта животных: человек способен к мышлению, тогда как животные способны лишь к рассудочной деятельности (Л. В. Кру-

шинский, А. Ф. Семиохина, 1986). Обучение является универсальным способом адаптации к новым условиям и становится возможным благодаря памяти. Исследованиями И. С. Беритова (1947) установлено, что позвоночные, от рыб до приматов, обладают всеми видами памяти — образной, эмоциональной и условно-рефлекторной. Память (конкретно-образная) имеет прямое отношение к процессу мышления, тем не менее память нельзя отождествлять с мышлением. Любая форма памяти — воспроизведение следов прошедшего, тогда как главнейшая особенность рассудка — предвидение изменения структуры окружающей среды в будущем (Л. В. Крушинский, А. Ф. Семиохина, 1986).

Несмотря на то, что проблема механизмов рассудочной деятельности животных с давних пор привлекает ученых, заметных успехов в этом направлении достигнуто не было. В гораздо большей степени изучены процессы памяти. Наличие общего элемента — памяти, формирующего рассудочную деятельность как человека, так и животных, явилось отправным моментом в методологическом подходе к поиску веществ, улучшающих интеллектуально-мнестические функции человека.

Обычно поиск новых веществ с определенной фармакологической активностью начинают с первичного исследования — фармакологического «скрининга», который позволяет с минимальными затратами количества экспериментальных животных и изучаемых веществ быстро выявить соединения с искомой активностью.

В настоящее время имеется несколько подходов для проведения скрининга новых биологически активных веществ с целью выявления их психотропного действия (Э. Ф. Лаврецкая, 1985):

- нецеленаправленный, «слепой» поиск новых веществ;
- целенаправленный поиск в рядах соединений, в которых уже были обнаружены препараты с определенным типом активности;
- целенаправленный поиск в рядах вновь синтезированных химических соединений с заданной биологической активностью на основе структурного сходства с эндогенными биологически активными веществами;
- целенаправленный поиск в рядах вновь синтезированных химических соединений с заданной биологической активностью на основе выявленного механизма действия изучаемого фармакологического эффекта.

Исследования, проводимые в рамках первого из описанных подходов, следует признать наиболее правильным в теоретическом плане: он позволяет выявить весь спектр психотропных свойств вещества и степень их выраженности без предвзятости. Однако практика и степень их осуществимости без предвзятости. Однако практически это наиболее трудно осуществляемый путь исследований, требующий огромных затрат времени, экспериментальных животных,

количества впервые синтезированных веществ. Наиболее экономичным в этом отношении является последний из указанных подходов, однако в этом случае требуется точное знание механизма действия изучаемого фармакологического эффекта, что не всегда возможно, особенно при изучении психотропных эффектов. В связи с этими ограничениями в практике экспериментальных исследований используются в основном возможности второго и третьего подходов.

В арсенале исследователей-психофармакологов большой выбор тестов для проведения психотропного скрининга; детальный анализ этих тестов изложен в монографии Э. Ф. Лаврецкой (1985). Однако традиционные методы скрининга не позволяют выявить отдельные виды психотропной активности. Появление «атипичных» антидепрессантов и транквилизаторов, а также ноотропов («атипичных» психостимуляторов, по предложению Э. Ф. Лаврецкой), имеющих отличную от основных представителей своих фармакологических групп и химическую структуру, и механизм действия, вынуждает исследователей обращаться к иным, новым или расширенным батареям тестов для выявления этих видов активности.

Особенности скрининга ноотропных веществ. Следует признать, что принципов скрининга для выявления веществ с ноотропной активностью пока не существует. Есть ряд объективных трудностей в создании адекватных моделей для изучения веществ, влияющих на интеллектуальную сферу человека, в частности на процессы обучения и памяти. Существует известная общность в процессах обучения и памяти у человека и животных, основанная на универсальной адаптивной деятельности нервной системы. Однако экстраполировать данные результатов опытов, проведенных на животных и условиях моделей обучения, на интеллектуальную деятельность человека можно лишь с известными ограничениями. В основе этих моделей лежит простая физиологическая функция жизнеобеспечения (пищевая, двигательная и т. д.), тогда как интеллектуальная деятельность человека в большей мере определяется социальными, а не биологическими потребностями (П. П. Денисенко, 1979). Экспериментальные данные позволяют лишь с определенной долей вероятности судить о потенциальном характере тех изменений высшей нервной деятельности, которые будут иметь место у человека. Если в эксперименте у животных удастся повысить фармакологическим воздействием в несколько раз тот или иной компонент условной реакции, в клинике этот эффект может проявиться достаточно слабо, поскольку данный компонент и умственной работе человека может играть весьма второстепенную роль (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984). Поэтому чрезвычайно важным становится методологический аспект поиска и выявления ноотропных свойств веществ в психофармакологических исследованиях, создание адекватных моделей,

комплексов методов, позволяющих различать компоненты и функции нервной системы.

Исследователями, работавшими в области фармакологии животных и определенных методических подходов к изучению новых ноотропных веществ с использованием как в условиях патологических изменений умственной деятельности, процессов обучения и памяти, мозговыми травмами, нейротравмами, мозговыми кровообращениями, астеническими и депрессивными состояниями, вызываемыми лептиками, транквилизаторами, требуется воссоздать с использованием факторов в соответствующих условиях.

Поскольку одним из ведущих нарушений интеллектуальной деятельности является гипоксия, обусловленная недостатком кислорода, истощением энергетических субстратов окислительного метаболизма и другим, в качестве моделей исследований в постнатальном периоде гипоксической гипоксии, вызванной перегрузками и многими другими факторами, М. В. Кораблев, П. Е. Лукин и др. (1982 г.). Однако ноотропные вещества позволяют лишить организм даже более того, и выраженной и наличию не только в (Т. А. Воронина и др., 1984 г.) ноотропных веществ, но и нестимулирующим действием, изучением

комплексов методов, позволяющих выявить влияние вещества на различные компоненты интегративной деятельности центральной нервной системы.

Исследователями, работающими в области фармакологии высшей нервной деятельности, поведения и памяти животных, разработан и определен методический подход к изучению влияния различных фармакологических веществ на элементы умственной деятельности животных (Р. Ю. Ильюченко, 1972, 1979; Р. И. Кругликов, 1981; Ю. С. Бородкин, Ю. В. Зайцев, 1982 и др.). Для поиска новых ноотропных веществ необходимо применение комплекса методов с использованием как интактных животных, так и животных в условиях патологических моделей. Следует учитывать, что нарушения умственной деятельности человека, и частности нарушения процессов обучения и памяти, связаны главным образом с черепно-мозговыми травмами, нейроинфекциями, алкоголизмом, нарушениями мозгового кровообращения, процессами старения, а также астеническими и депрессивными эндогенными состояниями, а также состояниями, вызываемыми длительным применением нейролептиков, транквилизаторов и антидепрессантов. Все эти нарушения требуется воссоздать с использованием соответствующих патологических факторов в соответствующих экспериментальных моделях.

Поскольку одним из ведущих патогенетических факторов при нарушениях интеллектуально-мнестических функций у человека является гипоксия, обусловленная цереброваскулярной недостаточностью, истощением энергетического потенциала клеток, дефицитом субстратов окисления, накоплением токсических продуктов метаболизма и другим, в качестве модели для скрининговых ноотропных исследований в последнее время используют некоторые методы изучения антигипоксических свойств новых веществ. Это общеизвестные модели гипоксической гипоксии в герметически замкнутом сосуде, гипобарической гипоксии при «подъеме на высоты», циркуляторной гипоксии, вызываемой перевязкой сонных артерий, отключением аппарата искусственного дыхания, гравитационными перегрузками и многие другие (Н. А. Жыскин, Б. М. Савин, 1970; М. В. Кораблев, П. Е. Лукиенко, 1976; Пирацетам, 1979; Р. У. Островская, 1982 а). Однако выявление антигипоксических свойств новых веществ позволяет лишь предварительно судить о возможном ноотропном действии; степень выраженности антигипоксических свойств и даже более того, их наличие, не коррелирует со степенью выраженности и наличием ноотропных свойств у изучаемого вещества (Т. А. Воронина и др., 1987). Так, в ряду известных ноотропных и ноотропоподобных лекарственных средств с выраженным антиамнестическим действием, изученным на модели выработки условной

реакции пассивного избегания с последующим влиянием электрошока, — пирацетам, дифенилгидантоин, центрофеноксин, дигидроэрготоксин, винкамин, оротовая кислота — умеренным антигипоксическим действием обладает пирацетам и центрофеноксин, более выраженным — дифенилгидантоин и винкамин, и не оказывают действие дигидроэрготоксин и оротовая кислота (Р. У. Островская, 1982; Р. У. Островская и соавт., 1984). В то же время известны такие сильные антигипоксиканты, как депакин или некоторые бензодиазепиновые транквилизаторы, которые не только не оказывают ноотропного действия, но и усугубляют амнезию в экспериментах с электрошоком (Р. У. Островская и соавт., 1984).

Таким образом, изучение антигипоксических свойств новых веществ не может служить надежным средством прогноза ноотропной активности, но должно предшествовать скринингу ноотропных эффектов изучаемых веществ. На последующих этапах изучения ноотропных свойств применение гипоксии как амнестического фактора позволит выявить особенности ноотропного действия веществ и прогнозировать их эффективность в клинической практике.

Наиболее удобным и широко используемым методом первичного изучения влияния веществ на процессы памяти и обучения — эксперименте на животных является выработка и воспроизведение условной реакции пассивного избегания (А. Л. Крауклис, 1964; Б. И. Любимов, 1965; Bureš, Burešova, 1963; Jarvik, Kopp, 1967). В общем виде метод заключается в том, что у экспериментальных животных, помещаемых в ярко освещенный отсек установки, вырабатывают реакцию избегания темного отсека, куда они стремятся в силу биологических особенностей своего поведения и откуда их изгоняют однократным электроболевым раздражением от электропола. Через определенный промежуток времени проверяют воспроизведение или прочность сохранения выработанной реакции, которая со временем угасает — силу естественной спонтанной амнезии. Промежуток времени, в течение которого происходит угасание навыка, например, у крыс в среднем составляет 12—14 дней. Для проведения скрининговых исследований удобно использовать модель ретроградной амнезии, которую создают с помощью транскорнеального или битемпорального электросудорожного шока (Р. Ю. Ильюченко, 1972; М. Д. Машковский и соавт., 1977; Ю. С. Бородкин и соавт., 1982; Overton et al., 1976; Sara, 1980). Воздействие электрошока на мозг вызывает ряд нарушений, в частности, гипоксию тканей мозга и обусловленные ею грубые расстройства энергетического баланса и метаболизма катехоламинов (Э. Б. Арушанян, Ю. А. Белозерцев, 1979), накопление ацетилхолина и серотонина, снижение содержания РНК в нервных клетках и связанное с ним нарушение пополнения белковых запасов в нейроне (Р. Ю. Ильюченко, 1972) — все

это в конечном счете и определяет нарушение процессов памяти.

Применение электрошока в сочетании с выработкой условной реакции пассивного избегания в скрининге ноотропных веществ требует дополнительных психотропных исследований с целью выявления влияния веществ на электроболевую чувствительность, спонтанную двигательную активность животных, а также изучение противосудорожных свойств новых веществ. Результатом действия ноотропных средств, изученных с помощью этой модели, является увеличение латентного времени, в течение которого животные не заходят в темный «опасный» отсек, и уменьшение длительности пребывания в нем, что интерпретируется как улучшение процессов памяти и обучения. Вещества, которые оказывают седативное действие (снижают спонтанную двигательную и поисковую активность, мышечный тонус), вызывают анальгезию или анксиогенное действие, могут оказывать сходные с ноотропным действия. Такая ситуация особенно характерна при изучении фармакологических свойств производных ГАМК, многие из которых имеют депримирующую направленность спектра психотропного действия.

Методы изучения ноотропного действия. Изучение ноотропного действия веществ обычно проводят с помощью комплекса методов, включающих условно-рефлекторные модели активного и пассивного избегания с положительным (пищевым) или отрицательным (низкотемпературным, аверсивным пищевым, электроболевым) подкреплением, а также разнообразных методов исследования поведения животных в лабиринтах различной степени сложности.

Метод выработки условной реакции пассивного избегания с однократным предъявлением отрицательного подкрепляющего стимула может быть использован не только в качестве скрининговой модели, как было описано выше, но также и для дальнейшего ноотропного исследования. Большое количество экспериментальных работ, посвященных изучению влияния фармакологических средств на процессы памяти и обучения, в 60-е годы было основано на критериях обучения при выработке условной реакции пассивного избегания (Bureš, Burešova, 1979). Благодаря этому методу можно оценить избирательность действия веществ на стадиях фиксации, консолидации, хранения и извлечения следа памяти, вводя вещество в различные сроки эксперимента: до или после обучения, или перед проверкой выработанного навыка.

Для правильной интерпретации данных в этих опытах следует учитывать ряд методологических особенностей изучения влияния веществ на процессы обучения и памяти, которое не может быть измерено непосредственно, а оценивается косвенно, по изменению поведения животных. Многие фармакологические средства изме-

няют спонтанное поведение животных, влияя на уровень бодрствования, перцепцию, мотивацию, эмоциональную возбудимость (Mondadori, 1981). Для того чтобы дифференцированно подходить к оценке изменений поведения, вызванных модуляцией процессов памяти и общим изменением реактивности животных под воздействием изучаемых веществ, необходимо учитывать возможное изменение состояния животных под влиянием веществ, введенных перед обучением или тестированием навыка. Наиболее удобной для интерпретации данных моделью является изучение действия вещества, введенного сразу после обучения (McGaugh, 1966; Essman, 1971), поскольку в этой ситуации поведение животных при выработке условной реакции не нарушается влиянием вещества и результаты тестирования навыка будут свидетельствовать о влиянии вещества на собственно механизмы памяти (Mondadori, 1979). Однако эта модель «срабатывает» лишь в случае эффективности вещества при его однократном применении и наличии пика его действия в сравнительно короткий срок. Ноотропные же вещества, которые, как известно, имеют нейрометаболический характер механизма действия, оказывают свое влияние не сразу, а по мере накопления сдвигов в метаболизме функционирующих нервных клеток. Используя модификацию метода с введением веществ перед обучением, можно варьировать срок введения с учетом пика действия веществ, а также осуществлять многократное предварительное введение.

Имеется еще один аспект проблемы интерпретации данных, полученных с помощью описанной модели, который также требует дополнительных исследований. Это так называемое диссоциированное состояние (State-dependent learning). Как было показано, выработка и сохранение информации о навыке может зависеть от состояния, индуцированного лекарственным средством, и доступность этой информации для воспроизведения не одна и та же на фоне введенного вещества или без него (Overton, 1968). Таким образом, изучение ноотропной активности веществ на модели выработки условной реакции пассивного избегания требует применения различных схем времени введения веществ и тщательного анализа получаемых результатов.

Метод выработки условной реакции активного избегания. Если выработка у животных реакции пассивного избегания, которая основывается на каких-то природных видоспецифических актах поведения (например, стремление в менее освещенное безопасное пространство), прерываемого болевым раздражением, является достаточно элементарной моделью памяти, то выработка реакции активного избегания является более сложной задачей. Для осуществления активного избегания животное должно совершить определенное действие, предотвращающее процедуру

наказания. Для того чтобы избежать наказания, требуется многократное повторение. Для того чтобы избежать наказания, требуется многократное повторение. Для того чтобы избежать наказания, требуется многократное повторение.

Наиболее распространенным методом является обучение крыс в лабиринте. Для того чтобы избежать наказания, требуется многократное повторение. Для того чтобы избежать наказания, требуется многократное повторение. Для того чтобы избежать наказания, требуется многократное повторение.

наказания. Для того чтобы произошло научение активному избеганию, требуется многократное предъявление безусловного и условного раздражителя. С каждой серией предъявляемых раздражителей время, затрачиваемое на выполнение задачи избегания, и количество ошибок уменьшается. Таким образом, появляется возможность наблюдать процесс обучения в определенной динамике развития.

Наиболее распространенной моделью активного избегания является обучение крыс в челночной камере (Л. А. Крауклис, 1964; Dewsbery, 1967; Campbell, 1981), в которой животное должно переходить из одного отсека двухкамерной установки в другой в ответ на условный раздражитель — свет сигнальной лампочки или звуковой сигнал зуммера, которые попеременно включаются в каждом из отсеков. Подкрепляющим безусловным раздражителем является удар электрического тока от электрифицированного пола, которым снабжен каждый из отсеков и который включается через некоторое время после предъявления условного раздражителя. Преимущество описанного метода выработки условной реакции активного избегания заключается в возможности непрерывного обучения без вмешательства рук экспериментатора во время обучения (Mondadori, 1979). Модель позволяет также автоматизировать подачу условных и безусловных раздражителей и регистрацию перебежек. По описанному К. С. Раевским и А. Н. Харламовым (1980) методу обучения крыс в автоматизированной челночной камере каждой крысе ежедневно в течение 10 минут предъявляют 20 сочетаний условного и безусловного сигналов; критерием выработки рефлекса предлагается считать наличие 15 и более подряд выполненных «правильно» (выполненных в ответ на включение сигнальной лампочки и до включения электропола) перебежек. На 10-е сутки 60—70% животных достигают критерия обучения.

Для анализа динамики обучения более информативным является построение кривой обучения по средним значениям правильно выполненных перебежек в каждый день обучения. Можно выделить три характерные фазы кривой обучения крыс в челночной камере: в первые 3 дня выработка безусловной реакции избегания в ответ на удар электрического тока; в последующие 4 дня — выработка условной реакции активного избегания на световой предупреждающий сигнал; и, наконец, заключительная фаза обучения — закрепление выработанного навыка. Информативным также является суммарный показатель выработки условной реакции пассивного избегания — общее количество правильных ответов на 200 предъявлений сочетаний условного и безусловного раздражителей (Е. Л. Ковалева, 1984; Н. Н. Каркищенко, М. И. Хайтин, 1986) и другие варианты.

Обучение животных активному избеганию позволяет не только судить о ноотропных эффектах изучаемого вещества, но также служит методом оценки других его психофармакологических свойств. Ухудшение выработки навыка избегания в челночной камере может свидетельствовать о нейрорепрессивном или транквилизирующем характере действия веществ (Ю. И. Вихляев, Т. А. Клыгуль, 1975), влияние антидепрессантов в зависимости от дозы может выразиться в стимуляции или угнетении выработки условной реакции активного избегания (М. Д. Машковский, 1983).

Несмотря на демонстративность опытов с обучением в челночной камере, в ряде работ приводятся сведения о затруднении или ухудшении выработки навыка избегания под влиянием веществ с выявленной ноотропной активностью (Ю. А. Белозерцев, 1975; А. Н. Харламов, 1980; С. В. Киршин, 1981; Wolthuis, 1981; Sansone et al., 1985). Необходимо отметить, что рассматриваемая модель создает острый эмоциональный стресс, аверсивное воздействие в этой модели достигает максимальной выраженности. Поэтому угнетение выработки условного рефлекса в челночной камере можно рассматривать как проявление антиневротического действия веществ, приводящего к нормализации эмоционально-поведенческого реагирования животных, нарушенного аверсивной стимуляцией (С. В. Киршин, 1981). Наличие в спектре психотропного действия некоторых ноотропных средств стресс-протективной, анксиолитической активности не позволяет выявить в этой модели ноотропную активность. Транквилизирующее действие может изменить способность животных к адекватной оценке аверсивного подкрепляющего стимула (К. С. Раевский, В. П. Георгиев, 1986). С наличием стресс-протективной активности, видимо, следует связывать отсутствие положительного эффекта пираретама в этих опытах, на что указывается в ряде работ (Sara, 1980; Poschel et al., 1983). В наших работах установлено, что ноотропный эффект пираретама при использовании этой модели проявляется в долговременном сохранении навыка, т. е. через два месяца после выработки рефлекса у контрольных животных наблюдалось угашение навыка, тогда как у животных, обучавшихся на фоне пираретама, навык сохранялся на достигнутом при обучении уровне. Для того чтобы избежать ухудшения процесса обучения в челночной камере, которое возникает в связи с ослаблением аверсивности стимулов под влиянием средств с антифобическим действием, следует проводить начальные этапы обучения на интактных животных с последующим их разделением на группу контрольных и опытных. Завершение процесса обучения (стадия закрепления навыка) и проверки сохранения рефлекса через два месяца осуществляют на фоне хронического введения изучаемого вещества.

Методы изучения
бирингах. Считается
ляются наиболее адекватными
лабораторных грызунов
ваемые в этих моделях
венной среды обитания
ная память крыс позволяет
различной степени сложности
Одной из распространенных
с пищевым подкреплением
лабиринте (И. Н. Ковалевский,
ности, в модификации
А. А. Азарашвили (1977)
зации приучали получать
та (рис. 13) на протяжении
Через день полного
попыток получать пищевую
лабиринта. Критерием
ние животными 5 побед
та. Ноотропное действие
побежек в неподкрепляе
ни обучения.
При изучении пищевой
доставляют условия соде
подкрепления. В качестве
сыра массой 0,15—0,20
шествуют пищевая деприва
тупе к воде). В остальных
или другой корм (в за
подкрепления) из расчета
(морковь, брюква) из рас
вотных должно проводить
ле окончания эксперимен
вотного не должно прев
При изучении влияния
лесообразно проводить
(легко) обучающихся, о
ботки условного рефлекса
распределение животных
чающихся можно трактовать
дваемого препарата на пр
кин, П. Д. Шабанов, 1988
Интересным направле
изучать память животных

Методы изучения поведения животных в лабиринтах. Считается, что лабиринтные модели обучения являются наиболее адекватными для изучения процессов памяти у лабораторных грызунов (Bureš, Burešova, 1979), поскольку создаваемые в этих моделях условия соответствуют условиям естественной среды обитания грызунов. Хорошо развитая пространственная память крыс позволяет исследовать их поведение в лабиринтах различной степени сложности (рис. 12).

Одной из распространенных моделей лабиринтного обучения с пищевым подкреплением является обучение крыс в Т-образном лабиринте (И. Н. Коваль и соавт., 1976; Overton e. a., 1976). В частности, в модификации метода, описанного В. И. Архиповым и А. А. Азарашвили (1976), крыс после 2-дневной пищевой депривации приучали получать корм в одной из двух кормушек лабиринта (рис. 13) на протяжении 3 дней.

Через день полного голодания животным предоставляли 10—12 попыток получать пищевое подкрепление только в одном из рукавов лабиринта. Критерием научения в этих опытах являлось совершение животными 5 побегов подряд в подкрепляемый рукав лабиринта. Ноотропное действие веществ проявлялось в уменьшении числа побегов в неподкрепляемый рукав лабиринта и сокращении времени обучения.

При изучении пищедобывательного поведения особенность предоставляют условия содержания животных и характер безусловного подкрепления. В качестве последнего применяют кусочки хлеба или сыра массой 0,15—0,20 г, зерна подсолнечника. Выработке предшествуют пищевая депривация на 24—48 часов (при свободном доступе к воде). В остальное время животные получают стандартный или другой корм (в зависимости от используемого безусловного подкрепления) из расчета 2,5 г на 100 г массы животного и овощи (морковь, брюква) из расчета 1,5 г на 100 г массы. Кормление животных должно проводиться в одно и то же время суток, обычно после окончания экспериментов. За время опыта падение массы животного не должно превышать 20% от исходного уровня.

При изучении влияния соединения на процессы обучения целесообразно проводить разделение животных на группы быстро (легко) обучающихся, обучающихся со средней скоростью выработки условного рефлекса и медленно (плохо) обучающихся. Перераспределение животных в сторону уменьшения числа плохо обучающихся можно трактовать как положительное влияние исследуемого препарата на процессы обучения и памяти (Ю. С. Бородин, П. Д. Шабанов, 1986).

Интересным направлением в развитии методов, позволяющих изучать память животных, является использование различных мо-

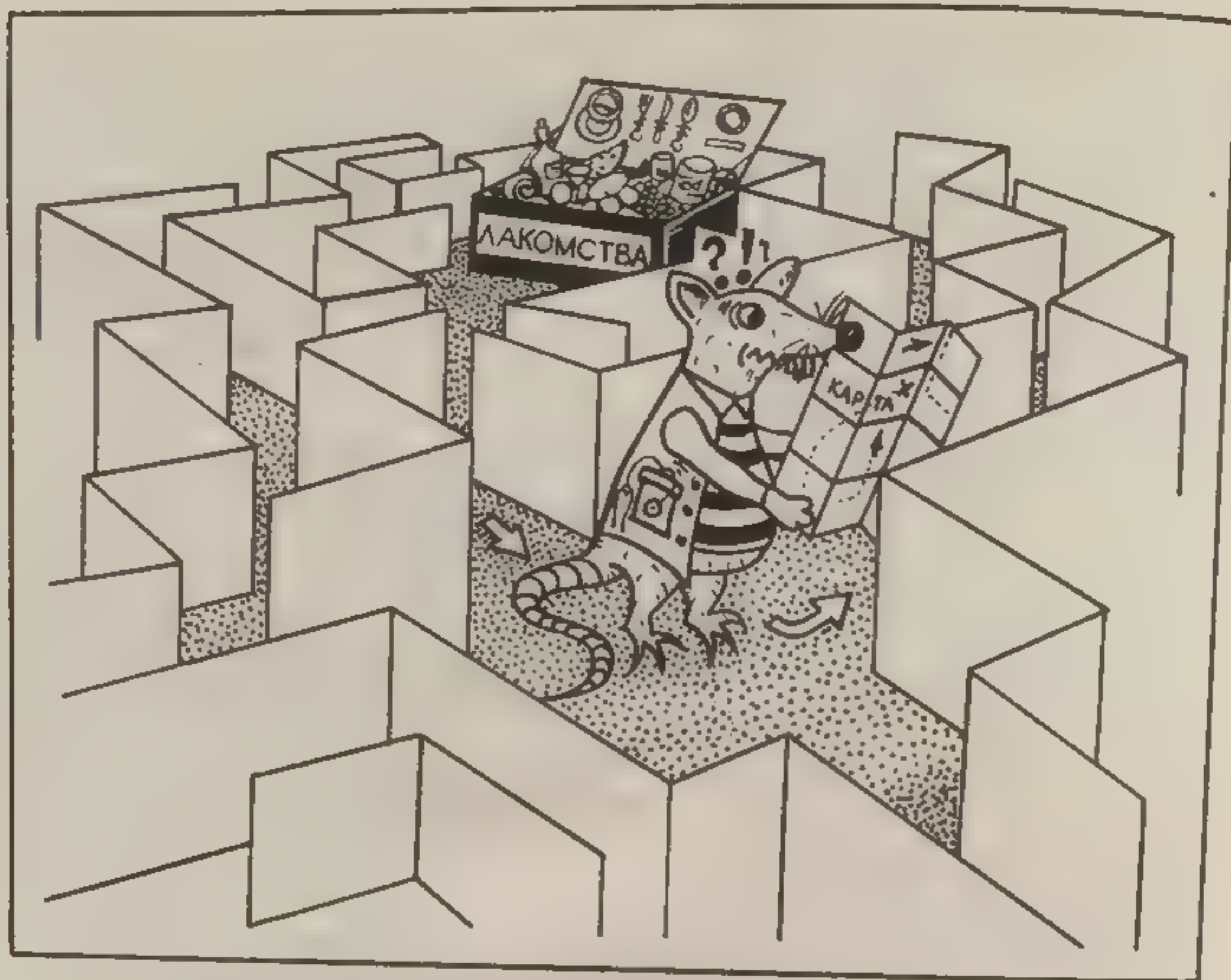


Рис. 12. Один из вариантов лабиринта

дификаций радиального лабиринта, представляющего собой центральную платформу и отходящие от нее 4—16 рукавов (рис. 14), в каждом из которых крыса получает пищевое подкрепление (Olton, Samuelson, 1976; Olton e. a., 1977; Bureš, Burešova, 1979). Предполагается, что крыса способна удерживать в своей краткосрочной памяти до 25 единиц пространственной информации (Bureš, Burešova, 1976). Задача обучения состоит в том, что голодные животные должны последовательно обойти все рукава лабиринта и съесть все кусочки пищи. От серии к серии опытов количество попыток, предпринимаемых для нахождения пищи, а также время, затрачиваемое на выполнение задания, уменьшается.

Следует отметить, что решение животными задач в радиальном лабиринте в значительной степени соответствует поиску пищи в естественной среде обитания и определяется состоянием пространственной памяти, моторнодвигательной асимметрией и выбранной стратегией поведения. Вторым существенным достоинством моделей радиального лабиринта является возможность одновременно оценить две формы памяти (кратковременную и долговременную) в процессе обучения (Burešova, 1980).

Большинство исследователей считает, что память животных в радиальном лабиринте в значительной степени определяется функционированием холинергической системы мозга (Murrey, Fibiger,

Б

Рис. 13. Т — лабиринт
А — стартовый

1985; Harrell e. a., 1987), и т. радиальном лабиринте предс макологической коррекции ческих нейронов.
В настоящее время в лите ние о влиянии ноотропных ном лабиринте. По данным активатор» — прамирацетам не кратковременную в радиа найдено, что пикамилон (и цетама при 4-недельном вве говременную память в радиа 1989). Нам представляется в решить одну из сложных м тии, а именно: подборку э

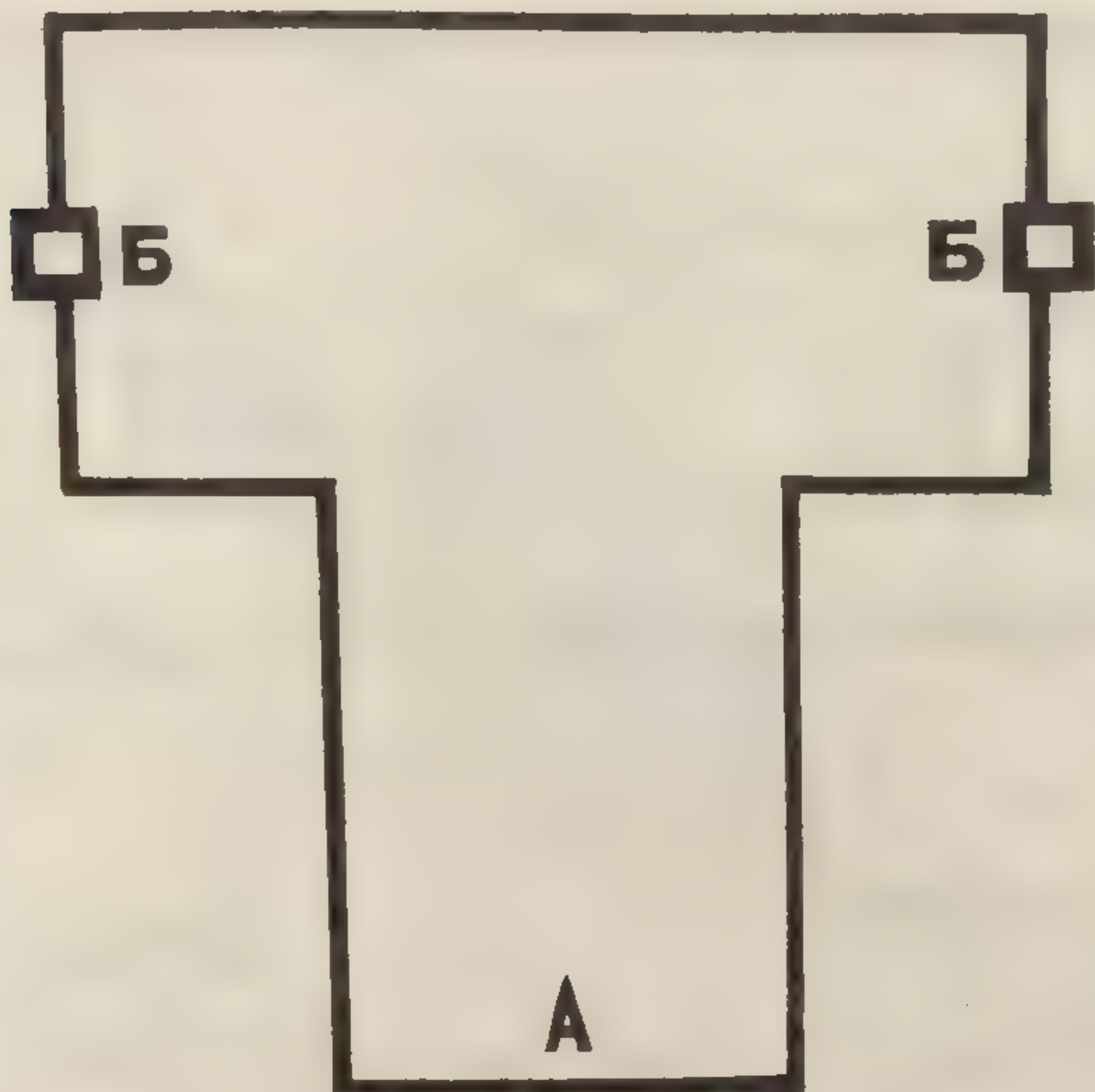


Рис. 13. Т — лабиринт с пищевым подкреплением
А — стартовый отсек. Б — кормовой отсек

1985; Harrell e. a., 1987), и тем самым модель обучения грызунов в радиальном лабиринте представляет интерес для поиска путей фармакологической коррекции памяти при дисфункции холинергических нейронов.

В настоящее время в литературе имеются немногочисленные данные о влиянии ноотропных препаратов на память крыс в радиальном лабиринте. По данным Murray, Fibiger (1986), «когнитивный активатор» — прамирацетам улучшал долговременную память, но не кратковременную в радиальном лабиринте. В нашей лаборатории найдено, что пикамилон (никотиноил-ГАМК) в отличие от пирацетама при 4-недельном введении улучшал кратковременную и долговременную память в радиальном лабиринте (Г. В. Ковалев и др., 1989). Нам представляется вероятным, что модель обучения животных в радиальном лабиринте в определенной степени поможет решить одну из сложных методических проблем психофармакологии, а именно: подборку экспериментальных моделей нарушения

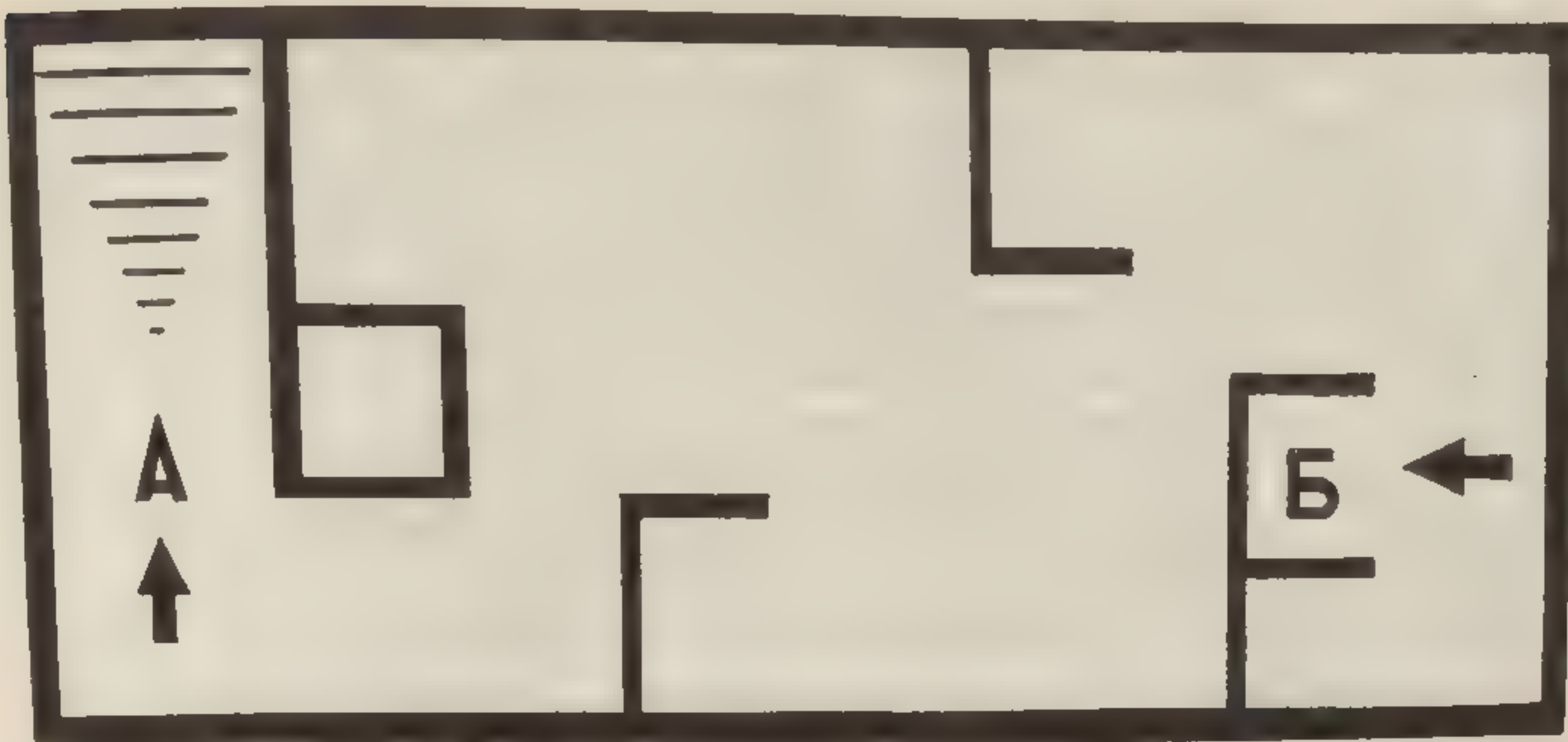


Рис. 15. Схема водного лабиринта
А — финишный отсек; Б — стартовый отсек

предварительный отбор таких животных, которые достаточно долго отыскивают выход из лабиринта (не менее 5 мин.). Динамику обучения животных представляют в виде графика кривой, построенной по средним значениям показателей обучения группы животных и каждом сеансе. Процесс выработки навыка представлен на этой кривой крутым участком, который после 5-го сеанса обучения переходит в пологий, что свидетельствует о завершении обучения. Ноотропное действие изучаемых веществ проявляется в появлении участка стабилизации показателей обучения на более ранних этапах обучения.

Методы изучения специфичности и механизма действия ноотропных веществ. На заключительном этапе изучения ноотропных свойств новых веществ представляется необходимым не только установить характер их влияния на базовые процессы памяти, но и определить их способность устранять нарушения памяти в соответствующих моделях амнезий на животных. В качестве амнестических агентов применяют различные фармакологические средства: ингибиторы синтеза белка — РНК — пурамицин, циклогексимид, ацетоксициклогексимид, актиномицин Д (Ю. В. Буров и соавт., 1986; Davis et al., 1978; Hood et al., 1978); ингибиторы биосинтеза катехоламинов — альфа-метил-p-тирозин и диэтилтиокарбомат (Zornetzer et al., 1974; Quinton, Bloom, 1977); антихолинэстеразные препараты в больших дозах — физостигмин, диизопропилфторфосфат (Deutsch, 1969); М-холинолитики — скополамин, атропин, амизил (Р. Ю. Ильюченко, 1972; Bartus, 1978; Sitaram et al., 1978); коразол (Palfai, Albala, 1976).

В последние годы предлагаются новые амнестические агенты, в частности, аминокислота — пролин, которая является метаболитом головного мозга и которую предположительно рассматривают как эндогенный амнестический фактор (Р. У. Островская и соавт., 1985). Так как пролин не проникает через гемато-энцефалический барьер, используют его липофильный дериват — цетиловый эфир пролина, который вызывает амнезию, по выраженности не уступающую электрошоковой амнезии. «Пролиновая» амнезия имеет определенные преимущества перед другими видами амнезий: пролин не вызывает глубоких функциональных нарушений, характеризующих влияние, например, электрошока; пролин применяется в нетоксических дозах (1/10 от его ЛД₅₀) в отличие от таких средств, как актиномицин Д и другие ингибиторы белкового синтеза, амнезирующий эффект которых развивается лишь при использовании токсических доз (Agranoff et al., 1967 — цит. по Р. У. Островской и соавт., 1985). Как полагают, механизм «пролиновой» амнезии связан с тем, что пролин является постсинаптическим антагонистом глутамата, который, как известно, активирует фосфорилирование специфических протеинов головного мозга, играющих важную роль в процессах памяти.

Ослабление памяти, связанное с различными заболеваниями или нормальным физиологическим старением, определяется, как полагают, ухудшением нейромедиации и снижением энергетического потенциала нервной ткани. Таким образом, применение указанных фармакологических агентов позволяет моделировать эти нарушения. Кроме того, использование этих средств позволяет провести фармакологический анализ механизмов ноотропного действия изучаемых веществ.

Наряду с «фармакологическими» широко используются модели, имитирующие основные формы патологических состояний, лежащих в основе нарушений умственной деятельности. Это группа методов, в которых повреждающими факторами являются различные виды гипоксий, механическая травма мозга, некоторые виды стрессирующих воздействий (депривация сна на фоне умеренной физической нагрузки, глубокое охлаждение), хроническое воздействие алкоголем, старость и другие (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984; П. Д. Шабанов, 1985; McAndrew, 1977; Nootropil, 1978).

Применение гипоксии в качестве фактора, ухудшающего процессы обучения и памяти, возможно в условиях любой из вышеописанных поведенческих моделей обучения. Гипоксию наиболее удобно создавать замещением кислорода азотом в камере, куда помещают животных, снижая содержание кислорода с 21 до 3,5%. Длительность гипоксии определяется состоянием животного, воздействие прекращается при наступлении судорог и падении животного.

Изучая ноотропные свойства
ской фирмы UCSB исследователи
ном лабиринте с предварительной
поксии — ежедневно в течение
и в качестве амнестического
го избегания, помещая живот
щейся на азот атмосферой
ния.

Для выявления избирательного
мозга при гипоксии изучали
цефалограммы (Nootropil).
в камеру, где постепенно пр
скоростью 5 л/мин. Одновр
мое вещество (контрольн
вор) и регистрируют ЭЭГ.
пает состояние «физиолог
времени называют церебра
держивают 20 секунд, а зат
Восстановление ЭЭГ длител
называют «сроком постгип
ты позволяют судить о за
нии ноотропных веществ и
водящей патофизиологичес
gea et al; 1970; Nootropil.

Моделирование патологич
ние при экспериментально
лее точного прогноза фар
вых веществ. Известно, чт
ных не всегда удается ди
торов и ноотропных средств
миновой группы в равной с
ку навыка условно-рефлек
ванной черепно-мозговой
А. Т. Гречко, 1982 а, б) о
ропных средств на процес
травма адекватны в этих с
ткани с их наиболее воспр
отек, локальные наруше
определенной части нервн
ни обратимости других к
(Ю. Г. Бобков и соавт.,
Ряд методов и соавт.,
выявить вещества, улучш

Изучая ноотропные свойства пирацетама, сотрудники бельгийской фирмы UCSB использовали модель обучения животных в водном лабиринте с предварительным многократным воздействием гипоксии — ежедневно в течение недели. Гипоксию можно применить и в качестве амнестического агента в моделях активного и пассивного избегания, помещая животных в камеру с постепенно замещающейся на азот атмосферой, сразу после очередного сеанса обучения.

Для выявления избирательности действия вещества на ткани мозга при гипоксии изучают изменение показателей электроэнцефалограммы (Nootropil, 1977). Животных (кроликов) помещают в камеру, где постепенно происходит замещение воздуха на азот со скоростью 5 л/мин. Одновременно вводят в ушную вену испытуемое вещество (контрольным животным — физиологический раствор) и регистрируют ЭЭГ. Приблизительно через 30 минут наступает состояние «физиологического молчания»; этот промежуток времени называют церебральным сопротивлением. Состояние поддерживают 20 секунд, а затем в камеру вводят атмосферный воздух. Восстановление ЭЭГ длится также примерно 30 минут, этот срок называют «сроком постгипоксического восстановления». Эти опыты позволяют судить о защитном «церебропротективном» действии ноотропных веществ и являются адекватной моделью, воспроизводящей патофизиологическое состояние при травме мозга (Giurgea et al; 1970; Nootropil, 1977).

Моделирование патологических состояний имеет важное значение при экспериментальном изучении ноотропных средств для более точного прогноза фармакотерапевтических возможностей новых веществ. Известно, что в эксперименте на нормальных животных не всегда удается дифференцировать влияние психостимуляторов и ноотропных средств. В частности, психостимуляторы фениламиновой группы в равной степени с пирацетамом улучшают выработку навыка условно-рефлекторного избегания. В условиях дозированной черепно-мозговой травмы у крыс (В. М. Виноградов, А. Т. Гречко, 1982 а, б) отмечается положительное действие ноотропных средств на процессы памяти, в то время как психостимуляторы неактивны в этих опытах. Экстремальная черепно-мозговая травма адекватно воспроизводит острые повреждения мозговой ткани с их наиболее характерными особенностями: кровоизлияние, отек, локальные нарушения мозгового кровообращения, гибель определенной части нервных элементов и дистрофия разной степени обратимости других клеток, компенсаторные процессы и другие (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984).

Ряд методов, моделирующих стрессовые ситуации, позволяет выявить вещества, улучшающие умственную работоспособность в

условиях психо-эмоциональных нагрузок, дефицита сна, воздействия неблагоприятных физиологических факторов. Выбор этих методов достаточно разнообразен, перечислим лишь некоторые из них.

Психо-эмоциональное напряжение хорошо моделируется применением сочетаний раздражителей (звук 60 дБ, свет 300 Вт, ток пороговой величины на болевые ощущения), подаваемых нерегулярно и в разной, непредсказуемой последовательности, что приводит к возникновению «ситуации неопределенности» и затрудняет процесс «принятия решений» (Ф. П. Ведяев, 1977). Предъявление нескольких циклов программы стресса в течение 2 часов повышает содержание кортикостерона в плазме крови у крыс более чем в 2 раза.

Экстремальная ситуация, в которой наблюдается существенное подавление высшей нервной деятельности с выраженным стресс-синдромом, создавалась лишением сна у подопытных крыс, помещенных на 2—3 суток в медленно вращающийся барабан (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984; Webb, Agnew, 1962). Стресс создают также различными вариантами иммобилизации (фиксирование животных в положении лежа на планшете, фиксирование в подвешенном состоянии) (И. И. Брехман и соавт., 1973). Эти виды моделей также дают типичную картину стресса: повреждение слизистых оболочек желудка, атрофия тимико-лимфатической системы, гипертрофия надпочечников и понижение в них уровня норадреналина, повышение в крови уровня свободных жирных кислот и Н-групп в стволе мозга (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984).

Исследование способности веществ восстанавливать память, ослабленную в связи с возрастными нарушениями функционирования центральной нервной системы, проводится на старых крысах (годовалых крысах линии Wistar весом 300—325 г), у которых резко снижена функция воспроизведения, а процент смертности достигает 20% (Giurgea, Mouravieff — Lesuisse, 1972). В качестве модели обучения используют водный лабиринт, описанный ранее, однако животных не подвергают предварительному отбору, как это предлагается для нормальных животных.

Для изучения влияния ноотропных веществ на память старых животных можно использовать также нелинейных животных: белых мышей в возрасте 14—19 месяцев и крыс 22—28 месяцев (Ю. С. Бородкин, П. Д. Шабанов, 1984; Coper, 1982).

Целесообразно изучать влияние ноотропных препаратов с использованием прогериатрических методов, моделирующих естественное старение (облучение лучами Рентгена, диета без витамина Е, длительное введение холестерина или алкоголя).

Наиболее предпочтительными являются модели нарушений памяти, обусловленные потреблением крысами и мышами с пищей ди-

ты, содержащей 2%
расстройств, связа
В последнем случа
с 3-месячного воз
(в виде 15%-го ра
заменяет 35% кал
ребление этанола
в пересчете на абс

В современной
изучения ноотропн
влиянии этих веще
тропных» свойства
ной деятельности
мнати приводят к н
радации личности.
ную деятельность
ным фармакологи
их активирующее
го мозга благодар
ных связей и п
(Giurgea, 1976). Р
прямое влияние
ность мозга.

Фиксация
мозга. Суть ме
мозжечковой доли
торая проявляетс
интервал времени
жечка. Если в эт
асимметрия не р
минут, асимметр
1963 а; цит. по М
«временем спина
нальную фиксац
следа памяти (С
Феномен спинал
что доказываетс
вызываемой апп
сочные доли кор
удлиняется при
1977). Ноотроп
предварительно
время фиксации
тикального конт

ты, содержащей 2% холестерина, в течение 2—3 месяцев, а также расстройств, связанных с длительной алкоголизацией животных. В последнем случае этанол вводят половозрелым мышам-самцам с 3-месячного возраста в течение 20—36 недель с питьевой водой (в виде 15%-го раствора) или в составе жидкой диеты, где этанол заменяет 35% калорийности пищи. При этом среднесуточное потребление этанола одной мышью составляет 0,58—0,63 мл в сутки в пересчете на абсолютный спирт (Т. А. Воронина и соавт., 1986).

В современной литературе, освещающей достижения в области изучения ноотропных средств, основное внимание сосредоточено на влиянии этих веществ на процессы обучения и память, на их «мнемотропных» свойствах. Безусловно, память — основа интеллектуальной деятельности человека. Нарушения процессов обучения и памяти приводят к нарушениям в психической сфере человека, к дегенерации личности. Вместе с тем следует отметить, что познавательную деятельность нельзя свести только к процессам памяти. Основным фармакологическим свойством ноотропных средств является их активирующее воздействие на интегративные функции головного мозга благодаря облегчению транскаллозальных межполушарных связей и повышению кортико-субкортикального контроля (Giurgea, 1976). Ряд физиологических методов позволяет выявить прямое влияние ноотропных средств на интегративную деятельность мозга.

Фиксация следа памяти на уровне спинного мозга. Суть метода состоит в том, что одностороннее удаление мозжечковой доли вызывает асимметрию задних лапок у крыс, которая проявляется после пробуждения животных от наркоза. Этот интервал времени составляет около 35 минут после удаления мозжечка. Если в этот период произвести перерезку спинного мозга, асимметрия не развивается, если перерезку осуществить через 45 минут, асимметрия становится необратимой (Chamberlain et al., 1963 а; цит. по Nootropil, 1977). Этот интервал времени называют «временем спинальной фиксации» и предлагают рассматривать спинальную фиксацию как элементарный акт процесса консолидации следа памяти (Chamberlain et al., 1963 в — цит. по Nootropil, 1977). Феномен спинальной фиксации находится под контролем коры, что доказывается в опытах с «функциональной декортикацией», вызываемой аппликацией 2%-го раствора хлористого калия на височные доли коры головного мозга: время спинальной фиксации удлиняется при этом до 70 минут (Mouravieff — Lesuisse, Giurgea, 1977). Ноотропные средства, в частности, пирацетам, вводимые предварительно в течение нескольких дней до опыта, укорачивают время фиксации, что указывает на усиление кортикально-субкортикального контроля.

Отмечается достаточно высокая избирательность этого метода в отношении веществ, действующих на центральную нервную систему. Не оказывают влияния на время спинальной фиксации (не укорачивают и не удлиняют) такие средства, как хлорпромазин, хлордиазепоксид, дезипрамин, Д-амфетамин, кофеин, теofilлин, пентилен, тетразол, пикртоксин, метилфенидат, мескалин, талидомид, примидон, скополамин и другие. Стимулирующее действие в этих опытах оказывают трициано-аминопропен, пемолин, стрихнин, дифенилгидантоин, прокаинамид, никотин (Giurgea, Mouravieff — Lesuisse, 1971). Все эти препараты, как известно, улучшают обучение в некоторых видах экспериментальных моделей и способствуют синтезу белка и РНК в мозговой ткани.

Эксперименты по изучению влияния веществ на центральный нистагм также позволяют судить об уровне кортикального контроля. Механизм центрального нистагма также изучался с помощью «функциональной декорткации» 2%-м раствором хлористого калия, что позволило установить резкое облегчение нистагма при снятии влияния коры. Пирацетам в этих опытах ингибирует нистагм, усиливая контроль коры над подкорковыми структурами (Giurgea et al., 1963, 1967).

О влиянии ноотропных средств на процессы внутри- и межполушарного переноса судят по результатам опытов с транскаллозальным вызванным потенциалом и при использовании модели обучения с визуальной дискриминацией.

Транскаллозальный вызванный потенциал является одним из основных тестов для оценки ноотропного действия, предложенных Giurgea. Исследования проводят на кошках и кроликах. Животным под эфирно-новокаиновой анестезией вживляют раздражающий bipolarный электрод в прецентральный область коры одного из полушарий мозга. Регистрирующий монополярный электрод располагают в симметричной точке противоположного полушария мозга. Индифферентный игольчатый электрод вкалывают в затылочную рубцовую ткань головы животного. Эксперименты проводят через 5—6 дней после операции на ненаркотизированных и не обездвиженных миорелаксантами животных, мягко фиксированных за лапы в специальном станке.

Транскаллозальный (межполушарный) вызванный потенциал получают с помощью электрической стимуляции (20—40 В; 0,2—1,0 мс). При этом сначала определяют порог вызванного потенциала, а действие веществ исследуют при силе раздражения, равной полуторапороговой величине стимула. Усредненный по 20 реализациям вызванный потенциал регистрируют на протяжении 500 мс после подачи стимула. Осуществляется покомпонентный анализ транскортикального вызванного потенциала, оцениваются

латентные периоды (P₁), первичного негативного компонента вызванного потенциала с помощью нейтральных веществ. Регистр. и соавт., 1986).

Электрофизиология вызванного потенциала коры головного мозга, подкорковых структур и гипоталамуса. Судить об избирательности действия веществ на вызванный потенциал при внутрикортикальной стимуляции gyrus (ассоциативная часть gyrus sigmoideus) вызванный потенциал не снижается под влиянием пирарического действия (Giurgea et al., 1977).

Известно, что взаимодействие веществ с помощью наиболее мощная, с помощью (мозолистое тело), смягчение, набухание, химический синдром каллозального синдрома вызывает снижение памяти и способности концентрации и другие расстройства на животных участвует в образе (В. М. Мосидзе, М. В. Мосидзе, М. В. Мосидзе).

«Визуальная модель обучения, познания, транскаллозальных отношений, Вигеж, 1973, 1974, 1975, 1976, 1977, 1978, 1979, 1980, 1981, 1982, 1983, 1984, 1985, 1986, 1987, 1988, 1989, 1990, 1991, 1992, 1993, 1994, 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 2680, 2681, 2682, 2683, 2684, 2685, 2686, 2687, 2688, 2689, 2690, 2691, 2692, 2693, 2694, 2695, 2696, 2697, 2698, 2699, 2700, 2701, 2702, 2703, 2704, 2705, 2706, 2707, 2708, 2709, 2710, 2711, 2712, 2713, 2714, 2715, 2716, 2717, 2718, 2719, 2720, 2721, 2722, 2723, 2724, 2725, 2726, 2727, 2728, 2729, 2730, 2731, 2732, 2733, 2734, 2735, 2736, 2737, 2738, 2739, 2740, 2741, 2742, 2743, 2744, 2745, 2746, 2747, 2748, 2749, 2750, 2751, 2752, 2753, 2754, 2755, 2756, 2757, 2758, 2759, 2760, 2761, 2762, 2763, 2764, 2765, 2766, 2767, 2768, 2769, 2770, 2771, 2772, 2773, 2774, 2775, 2776, 2777, 2778, 2779, 2780, 2781, 2782, 2783, 2784, 2785, 2786, 2787, 2788, 2789, 2790, 2791, 2792, 2793, 2794, 2795, 2796, 2797, 2798, 2799, 2800, 2801, 2802, 2803, 2804, 2805, 2806, 2807, 2808, 2809, 2810, 2811, 2812, 2813, 2814, 2815, 2816, 2817, 2818, 2819, 2820, 2821, 2822, 2823, 2824, 2825, 2826, 2827, 2828, 2829, 2830, 2831, 2832, 2833, 2834, 2835, 2836, 2837, 2838, 2839, 2840, 2841, 2842, 2843, 2844, 2845, 2846, 2847, 2848, 2849, 2850, 2851, 2852, 2853, 2854, 2855, 2856, 2857, 2858, 2859, 2860, 2861, 2862, 2863, 2864, 2865, 2866, 2867, 2868, 2869, 2870, 2871, 2872, 2873, 2874, 2875, 2876, 2877, 2878, 2879, 2880, 2881, 2882, 2883, 2884, 2885, 2886, 2887, 2888, 2889, 2890, 2891, 2892, 2893, 2894, 2895, 2896, 2897, 2898, 2899, 2900, 2901, 2902, 2903, 2904, 2905, 2906, 2907, 2908, 2909, 2910, 2911, 2912, 2913, 2914, 2915, 2916, 2917, 2918, 2919, 2920, 2921, 2922, 2923, 2924, 2925, 2926, 2927, 2928, 2929, 2930, 2931, 2932, 2933, 2934, 2935, 2936, 2937, 2938, 2939, 2940, 2941, 2942, 2943, 2944, 2945, 2946, 2947, 2948, 2949, 2950, 2951, 2952, 2953, 2954, 2955, 2956, 2957, 2958, 2959, 2960, 2961, 2962, 2963, 2964, 2965, 2966, 2967, 2968, 2969, 2970, 2971, 2972, 2973, 2974, 2975, 2976, 2977, 2978, 2979, 2980, 2981, 2982, 2983, 2984, 2985, 2986, 2987, 2988, 2989, 2990, 2991, 2992, 2993, 2994, 2995, 2996, 2997, 2998, 2999, 3000, 3001, 3002, 3003, 3004, 3005, 3006, 3007, 3008, 3009, 3010, 3011, 3012, 3013, 3014, 3015, 3016, 3017, 3018, 3019, 3020, 3021, 3022, 3023, 3024, 3025, 3026, 3027, 3028, 3029, 3030, 3031, 3032, 3033, 3034, 3035, 3036, 3037, 3038, 3039, 3040, 3041, 3042, 3043, 3044, 3045, 3046, 3047, 3048, 3049, 3050, 3051, 3052, 3053, 3054, 3055, 3056, 3057, 3058, 3059, 3060, 3061, 3062, 3063, 3064, 3065, 3066, 3067, 3068, 3069, 3070, 3071, 3072, 3073, 3074, 3075, 3076, 3077, 3078, 3079, 3080, 3081, 3082, 3083, 3084, 3085, 3086, 3087, 3088, 3089, 3090, 3091, 3092, 3093, 3094, 3095, 3096, 3097, 3098, 3099, 3100, 3101, 3102, 3103, 3104, 3105, 3106, 3107, 3108, 3109, 3110, 3111, 3112, 3113, 3114, 3115, 3116, 3117, 3118, 3119, 3120, 3121, 3122, 3123, 3124, 3125, 3126, 3127, 3128, 3129, 3130, 3131, 3132, 3133, 3134, 3135, 3136, 3137, 3138, 3139, 3140, 3141, 3142, 3143, 3144, 3145, 3146, 3147, 3148, 3149, 3150, 3151, 3152, 3153, 3154, 3155, 3156, 3157, 3158, 3159, 3160, 3161, 3162, 3163, 3164, 3165, 3166, 3167, 3168, 3169, 3170, 3171, 3172, 3173, 3174, 3175, 3176, 3177, 3178, 3179, 3180, 3181, 3182, 3183, 3184, 3185, 3186, 3187, 3188, 3189, 3190, 3191, 3192, 3193, 3194, 3195, 3196, 3197, 3198, 3199, 3200, 3201, 3202, 3203, 3204, 3205, 3206, 3207, 3208, 3209, 3210, 3211, 3212, 3213, 3214, 3215, 3216, 3217, 3218, 3219, 3220, 3221, 3222, 3223, 3224, 3225, 3226, 3227, 3228, 3229, 3230, 3231, 3232, 3233, 3234, 3235, 3236, 3237, 3238, 3239, 3240, 3241, 3242, 3243, 3244, 3245, 3246, 3247, 3248, 3249, 3250, 3251, 3252, 3253, 3254, 3255, 3256, 3257, 3258, 3259, 3260, 3261, 3262, 3263, 3264, 3265, 3266, 3267, 3268, 3269, 3270, 3271, 3272, 3273, 3274, 3275, 3276, 3277, 3278, 3279, 3280, 3281, 3282, 3283, 3284, 3285, 3286, 3287, 3288, 3289, 3290, 3291, 3292, 3293, 3294, 3295, 3296, 3297, 3298, 3299, 3300, 3301, 3302, 3303, 3304, 3305, 3306, 3307, 3308, 3309, 3310, 3311, 3312, 3313, 3314, 3315, 3316, 3317, 3318, 3319, 3320, 3321, 3322, 3323, 3324, 3325, 3326, 3327, 3328, 3329, 3330, 3331, 3332, 3333, 3334, 3335, 3336, 3337, 3338, 3339, 3340, 3341, 3342, 3343, 3344, 3345, 3346, 3347, 3348, 3349, 3350, 3351, 3352, 3353, 3354, 3355, 3356, 3357, 3358, 3359, 3360, 3361, 3362, 3363, 3364, 3365, 3366, 3367, 3368, 3369, 3370, 3371, 3372, 3373, 3374, 3375, 3376, 3377, 3378, 3379, 3380, 3381, 3382, 3383, 3384, 3385, 3386, 3387, 3388, 3389, 3390, 3391, 3392, 3393, 3394, 3395, 3396, 3397, 3398, 3399, 3400, 3401, 3402, 3403, 3404, 3405, 3406, 3407, 3408, 3409, 3410, 3411, 3412, 3413, 3414, 3415, 3416, 3417, 3418, 3419, 3420, 3421, 3422, 3423, 3424, 3425, 3426, 3427, 3428, 3429, 3430, 3431, 3432, 3433, 3434, 3435, 3436, 3437, 3438, 3439, 3440, 3441, 3442, 3443, 3444, 3445, 3446, 3447, 3448, 3449, 3450, 3451, 3452, 3453, 3454, 3455, 3456, 3457, 3458, 3459, 3460, 3461, 3462, 3463, 3464, 3465, 3466, 3467, 3468, 3469, 3470, 3471, 3472, 3473, 3474, 3475, 3476, 3477, 3478, 3479, 3480, 3481, 3482, 3483, 3484, 3485, 3486, 3487, 3488, 3489, 3490, 3491, 3492, 3493, 3494, 3495, 3496, 3497, 3498, 3499, 3500, 3501, 3502, 3503, 3504, 3505, 3506, 3507, 3508, 3509, 3510, 3511, 3512, 3513, 3514, 3515, 3516, 3517, 3518, 3519, 3520, 3521, 3522, 3523, 3524, 3525, 3526, 3527, 3528, 3529, 3530, 3531, 3532, 3533, 3534, 3535, 3536, 3537, 3538, 3539, 3540, 3541, 3542, 3543, 3544, 3545, 3546, 3547, 3548, 3549, 3550, 3551, 3552, 3553, 3554, 3555, 3556, 3557, 3558, 3559, 3560, 3561, 3562, 3563, 3564, 3565, 3566, 3567, 3568, 3569, 3570, 3571, 3572, 3573, 3574, 3575, 3576, 3577, 3578, 3579, 3580, 3581, 3582, 3583, 3584, 3585, 3586, 3587, 3588, 3589, 3590, 3591, 3592, 3593, 3594, 3595, 3596, 3597, 3598, 3599, 3600, 3601, 3602, 3603, 3604, 3605, 3606, 3607, 3608, 3609, 3610, 3611, 3612, 3613, 3614, 3615, 3616, 3617, 3618, 3619, 3620, 3621, 3622, 3623, 3624, 3625, 3626, 3627, 3628, 3629, 3630, 3631, 3632, 3633, 3634, 3635, 3636, 3637, 3638, 3639, 3640, 3641, 3642, 3643, 3644, 3645, 3646, 3647, 3648, 3649, 3650, 3651, 3652, 3653, 3654, 3655, 3656, 3657, 3658, 3659, 3660, 3661, 3662, 3663, 3664, 3665, 3666, 3667, 3668, 3669, 3670, 3671, 3672, 3673, 3674, 3675, 3676, 3677, 3678, 3679, 3680, 3681, 3682, 3683, 3684, 3685, 3686, 3687, 3688, 3689, 3690, 3691, 3692, 3693, 3694, 3695, 3696, 3697, 3698, 3699, 3700, 3701, 3702, 3703, 3704, 3705, 3706, 3707, 3708, 3709, 3710, 3711, 3712, 3713, 3714, 3715, 3716, 3717, 3718, 3719, 3720, 3721, 3722, 3723, 3724, 3725, 3726, 3727, 3728, 3729, 3730, 3731, 3732, 3733, 3734, 3735, 3736, 3737, 3738, 3739, 3740, 3741, 3742, 3743, 3744, 3745, 3746, 3747, 3748, 3749, 3750, 3751, 3752, 3753, 3754, 3755, 3756, 3757, 3758, 3759, 3760, 3761, 3762, 3763, 3764, 3765, 3766, 3767, 3768, 3769, 3770, 3771, 3772, 3773, 3774, 3775, 3776, 3777, 3778, 3779, 3780, 3781, 3782, 3783, 3784, 3785, 3786, 3787, 3788, 3789, 3790, 3791, 3792, 3793, 3794, 3795, 3796, 3797, 3798, 3799, 3800, 3801, 3802, 3803, 3804, 3805, 3806, 3807, 3808, 3809, 3810, 3811, 3812, 3813, 3814, 3815, 3816, 3817, 3818, 3819, 3820, 3821

латентные периоды, амплитуда и форма первичного позитивного (P_1), первичного негативного (N_1) и вторичного позитивного (P_2) компонентов вызванного потенциала и их изменение на фоне введения веществ. Регистрацию и обработку данных можно осуществлять с помощью нейрокомпьютерного анализатора (Т. А. Воронина и соавт., 1986).

Электрофизиологические опыты с регистрацией вызванного потенциала в ответ на стимуляцию структур коры головного мозга, подкорковых структур и нервных волокон позволяют судить об избирательности действия ноотропных веществ. Установлено, что пирацетам избирательно облегчал кортико-кортикальный вызванный потенциал, который регистрировали контрлатерально при внутрикортикальной стимуляции области median suprasylvian gyrus (ассоциативная зона коры) (Giurgea, Moyersoons, 1972, 1974). При стимуляции других зон центральной нервной системы (область gyrus sigmoideus — моторная зона коры и седалищный нерв) вызванный потенциал в контрлатеральном полушарии не изменялся под влиянием пирацетама, что свидетельствует о прямом специфическом действии пирацетама на кору головного мозга (Nootgoril, 1977).

Известно, что взаимодействие полушарий головного мозга осуществляется с помощью межполушарных комиссур, из которых наиболее мощная, соединяющая кору полушарий, — corpus callosum (мозолистое тело). При поражении мозолистого тела (размягчение, набухание, нагноение) наблюдается так называемый «психический синдром каллозума» (Raymond et al., 1906), который включает снижение памяти, особенно на недавние события, нарушение способности концентрировать внимание, идеомоторную апраксию и другие расстройства нервно-психического статуса. В экспериментах на животных установлено, что межполушарное взаимодействие играет значительную роль для краткосрочной памяти, а также участвует в образовании энграмм долгосрочного хранения (В. М. Мосидзе, М. А. Макашвили, 1986).

«Визуальная дискриминация» — поведенческая модель обучения, позволяющая подтвердить факт облегчения транскаллозальных отношений под влиянием ноотропных средств (Burešova, Bureš, 1973, 1976). Суть метода состоит в том, что обучают условно-рефлекторному избеганию животных, у которых закрыт непрозрачной повязкой один глаз и «включено» с помощью аппликации 2%-го раствора хлористого калия контрлатеральное полушарие. В течение процесса обучения формируется так называемая «первичная энграмма» в ипсилатеральном полушарии. На следующей стадии обучения в этих же условиях, но без кортикальной депрессии животным предъявляют те же стимулы на очень короткое

время. «Первичная энграмма» записывается в другом полушарии благодаря механизму межполушарного переноса, в результате образуется «вторичная энграмма». Тестируя результаты обучения с использованием кортикальной депрессии одного или другого полушария, установили, что эффективность «первичной энграммы» значительно выше, чем «вторичной»: число правильных ответов у животных с «включенным» контрлатеральным полушарием («первичная энграмма») достигает 90%, у животных с «выключенным» ипсилатеральным полушарием («вторичная энграмма») — 30%. Введение пирацетама на второй стадии (обучение короткими стимулами) повышало количество правильных ответов у животных со сформированной «вторичной энграммой», достигая уровня этого показателя у животных с «первичной энграммой». Таким образом, в этих опытах также было получено подтверждение об облегчающем влиянии ноотропного средства пирацетама на межполушарный транскаллозальный ответ (Nootropil, 1977).

Столь подробное изложение программы экспериментов по изучению влияния веществ на интегративные функции мозга связано с тем, что как в отечественных, так и в зарубежных фармакологических работах очень мало сведений по этому вопросу. Детально изучается специфическое антиамнестическое и ряд неспецифических фармакологических свойств ноотропных средств, таких, как церебропротективное (включая антигипоксическое), нейрометаболическое, психостимулирующее, общетонизирующее. И хотя возможности экспериментальных подходов к изучению интегративной деятельности мозга крайне ограничены, нам представляется чрезвычайно важным еще на доклиническом этапе исследования ноотропных веществ изучить их в указанном аспекте.

Завершением работы по изучению ноотропных свойств новых веществ является сопоставление их фармакологической активности с «эталонными» препаратами. Необходимо согласиться с мнением Ю. Г. Бобкова и соавт. (1984), что таких «эталонов» должно быть несколько. Авторы предлагают следующий перечень препаратов, «эталонных» по ноотропному эффекту: сиднокарб (3 мг/кг), пирацетам (50 мг/кг), ацефен (20 мг/кг), этимизол (2,5 мг/кг).

Представленные здесь методы изучения ноотропных свойств новых веществ ни в коей мере не исключают применения других методов, новых и более чувствительных и, возможно, более адекватных для какой-то конкретной клинической ситуации. Направление дальнейших углубленных исследований диктуется спецификой изучаемого вещества, научными интересами экспериментаторов и возможностями исследовательской лаборатории, где проводятся испытания. Здесь мы пытались дать обзор тех необходимых исследований, которые позволяют выявить наличие, выраженность и спе-

цифичность ноотропных
должны проводиться
предварительный этап
лекторную деятельность
этапом (подготовки
бенности влияния ве
восприятие стимулов
тельным этапом, на к
конкретные клинито-т
Требования к комплек
ду на Всесоюзном сове
к экспериментальному
памяти» (Днепропетро
териалов этого совеща
экспериментальному и
действия (Т. А. Ворон

2.2. Клиническое исследование

Любое психологическое исследование — непростая, и набор тестов, проводимых, регламентируется. Мы сможем в настоящем обзоре проведения клинических исследований пока не существовавшей возможности исследования действия в рамках уже существующих исследований психиатрии и психологии личности больного. Методы исследования направлены на исследование психических процессов, являющихся объектом исследования. Эти два метода исследования позволяют дать наиболее полную картину психического состояния испытуемого, который не испытывает каких-либо затруднений в выполнении контрольных заданий, которые являются частью исследования, что обусловлено особенностями его личности, а также за-
татах исследования.

цифичность ноотропных свойств новых веществ. Эти исследования должны проводиться с помощью комплекса методов, включающего предварительный этап изучения влияния веществ на условно-рефлекторную деятельность и обучение животных с предшествующим этапом (подготовительным этапом), позволяющим выявить особенности влияния веществ на спонтанное поведение животных и восприятие стимулов и подкрепляющих раздражителей, и заключительным этапом, на котором анализируется механизм действия и конкретные клинико-терапевтические возможности новых веществ. Требования к комплексу таких методов рассматривались в 1983 году на Всесоюзном совещании «Современные методические подходы к экспериментальному изучению и фармакологической коррекции памяти» (Днепропетровск, 5—6 мая, 1983 год). На основании материалов этого совещания созданы методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов с ноотропным типом действия (Т. А. Воронина и соавт., 1986).

2.2. Клиническое исследование влияния ноотропных средств

Любое психолого-экспериментальное обследование — задача непростая, и набор тестов и методов, с помощью которых оно проводится, регламентируется многими обстоятельствами. Мы не сможем в настоящем обзоре представить какую-либо общую схему проведения клинического изучения влияния ноотропов, поскольку таковой пока не существует. Мы попытаемся здесь лишь осветить возможности исследования психофармакотерапевтического воздействия в рамках уже существующих, наработанных в психологии и психиатрии комплексов тестов и методов изучения структуры личности больного и здорового человека.

Методы психолого-экспериментального обследования. Из специальных психологических методов, направленных на исследование личности, наиболее распространены являются вопросники и так называемые проективные методики. Эти два метода исследования являются взаимодополняющими и позволяют дать наиболее объективную оценку личности. Проективные методы позволяют оценить результаты самовыражения испытуемого, который не знает, что исследуется его личность, в то время как вопросники дают информацию о субъективной оценке испытуемыми своих личностных качеств. Обычно вопросники снабжены контрольными шкалами, позволяющими улавливать степень искренности, которая может быть различной у различных субъектов, что обусловлено потребностью в одобрении, естественной защите своего «я», а также заинтересованностью испытуемого в результатах исследования.

Проективные методики исследования в большей степени используются в психиатрической практике, чем при исследованиях контингента здоровых лиц. Процедура тестирования с помощью проективных методик состоит в предъявлении испытуемому неопределенного стимульного материала (картинки и пятна, незаконченные предложения и прочее), который он должен дополнить, развить, интерпретировать (М. М. Кабанов и соавт., 1983). «Проекция», по определению З. Фрейда, является одним из защитных механизмов, влияющих на восприятие субъекта. Проекция — это бессознательный процесс, в ходе которого субъект может либо наделять некоторыми своими чертами характера, желаниями и эмоциями, идеями других лиц, либо приписывать свои собственные потребности другим лицам из своего окружения, либо делать неправильные умозаключения, что обусловлено прежним каким-то опытом (Freeman, 1956 — цит. по М. М. Кабанову, 1983). Из проективных методик наибольшее распространение имеют тест Роршаха, «тематический апперцептивный тест» (ТАТ), тест Розенцвейга на фрустрацию, методика «незаконченных предложений», методика «семантического дифференциала».

Сложность применения проективных методик состоит в том, что результаты тестирования испытуемых трудно стандартизировать и выразить количественной оценкой, их можно лишь качественно классифицировать. Достоинством проективных методик является полнота охвата личности и ее проблем. В этом отношении лабораторные методы — использование вопросников, бланков и аппаратурных комплексов — значительно уступают проективным как в плане информативности, так и в плане определенной «незащищенности» полученной оценки, обусловленной особенностями самооценки испытуемым своей личности. Вместе с тем возможность стандартизации, применения лабораторных методов исследования личности одновременно на достаточно больших группах испытуемых, однозначность интерпретации получаемых результатов, экономичность (как по времени, затрачиваемому на тестирование, так и по времени, которое требуется для обработки данных) — все это ставит лабораторные методы на высокий методический уровень и позволяет применять их наряду с проективными методами в психолого-экспериментальных исследованиях личности.

Наиболее популярными и широко применяемыми вопросниками у нас в стране и за рубежом являются тесты MMPI, шкала интеллекта Векслера — WAIS, личностные вопросники Р. Айзенка, Р. Кеттела и другие. Некоторые из этих тестов будут ниже описаны, здесь же необходимо отметить, что одно время многие исследователи испытывали известное недоверие к вопросникам, и основное развитие этих методов происходило за рубежом. В настоящее вре-

мя вопросники получа-
лема адаптации и уста-
наших условиях слож-
вимых с таковыми при-
В связи с появлени-
требований к устойчиво-
дискомфорта и дефицита
гие профессии (космона-
заполярной экспедиции)
гического исследования
аппаратурными методик
работоспособности, пам-
в динамике и позволяющ
пой испытуемых. К нас
нение получили бланковы
отношения аппаратурн
Аппаратурные комплексы
мастерских, серийного
оборудования пока нет, п
ная, стандартизированна
ботоспособности. Особени
ковых методик является с
ходе эксперимента под в
новки со специальным обс
ствами. В связи с этим а
ко применяются в психи
больных. Но и при работ
ние этих методов требует
проведения обследования
ных. Обстановка экспери
времени, у ряда испытуем
моторных реакций (В. М
решений заданий и неуспе
ся неуверенность испыты
недостаточно четко поня
Для изучения вниман
нятыми являются: тест Б
1895), счет по Крепелину
ты на сложение в уме или
дого последующего резул
Шульте, пробы на переключ
характеризовать как про
так и особенности высш
(степень утомляемости,

мя вопросники получают у нас все большее признание, однако проблема адаптации и установления валидности зарубежных тестов в наших условиях сложна, требует усилий и затрат времени, сопоставимых с таковыми при создании нового теста.

В связи с появлением операторских профессий, повышением требований к устойчивому функционированию психики в условиях дискомфорта и дефицита времени, которыми характеризуются многие профессии (космонавт, летчик-испытатель, подводник, участник заполярной экспедиции), получили развитие методы психофизиологического исследования и отбора. Они представлены бланковыми и аппаратными методиками, направленными на оценку умственной работоспособности, памяти, внимания, сенсомоторных функций в динамике и позволяющими работать одновременно с большой группой испытуемых. К настоящему времени наибольшее распространение получили бланковые методики, которые уступают в некоторых отношениях аппаратным, но более просты и надежны в работе. Аппаратурные комплексы обычно создаются в экспериментальных мастерских, серийного налаженного производства необходимого оборудования пока нет, поэтому отсутствует единая унифицированная, стандартизированная система диагностики психической работоспособности. Особенностью применения аппаратных и бланковых методик является состояние напряженности, возникающее в ходе эксперимента под влиянием необычной лабораторной обстановки со специальным оборудованием, кабинами, сложными устройствами. В связи с этим аппаратные и бланковые методики редко применяются в психиатрической практике при обследовании больных. Но и при работе с контингентом здоровых лиц применение этих методов требует пристального внимания как к процедуре проведения обследования, так и к интерпретации получаемых данных. Обстановка экспериментов, сопровождающихся регистрацией времени, у ряда испытуемых вызывает снижение скорости сенсомоторных реакций (В. М. Блейхер, 1976). Причиной неудачных решений заданий и неукладности их выполнения зачастую является неуверенность испытуемого в своих возможностях, смущение, недостаточно четко понятая инструкция.

Для изучения внимания и сенсомоторных реакций общепринятыми являются: тест Бурдона — корректурная проба (Bourdon, 1895), счет по Крепелину (Kraepelin, 1895) — арифметические тесты на сложение и уме или вычитание одного и того же числа из каждого последующего результата, отыскивание чисел по таблицам Шульте, пробы на переключение. Перечисленные методы позволяют характеризовать как продуктивность умственной деятельности, так и особенности высшей нервной деятельности испытуемых (степень утомляемости, неустойчивость внимания, вработывае-

мость, подвижность психических процессов) (В. М. Блейхер, 1976).

Для исследования функций памяти существует множество специальных методик. Методы исследования памяти делят на ретроспективные (лат. *retro* — назад, *specto* — смотрю), в основе которых мысленное обозрение ранее воспринятых явлений и событий, и проспективные (лат. *pro* — вперед), в основе которых — предвосхищение событий и явлений. Результаты, получаемые с помощью этих методик, свидетельствуют как о состоянии функции памяти, так и о состоянии активного внимания, наличии повышенной истощаемости психических процессов, а также о течении мыслительных процессов, от которых зависит осуществление мнестической функции.

Наиболее простыми методиками исследования памяти являются такие ретроспективные тесты, как тест зрительной и слуховой памяти (Meili, 1969) на предъявление серии изображений или произнесенных вслух слов с последующим их воспроизведением в любой последовательности. Вариацией этих тестов являются пробы на запоминание с предъявлением серии сложных звукосочетаний, двухсложных слов, не связанных между собой смыслом, и пар слов с ассоциативной связью с последующим воспроизведением заданий в любой последовательности. Объем заданий обычно составляет 10 знаков, поскольку непосредственная память человека (этот вид кратковременной памяти характеризуется количеством элементов, которое испытуемый может воспроизвести сразу после предъявления) не превышает объема 5—9 знаков и мало зависит от характера заучиваемого материала.

Другой вид кратковременной памяти — оперативная память, то есть избирательное кратковременное сохранение информации, необходимое человеку для решения задач текущей деятельности, — исследуется с помощью «двойного теста» Л. С. Мучника и В. М. Смирнова (1969). С помощью этого теста подсчитывают индекс оперативной памяти, характеризующийся соотношением объемов оперативной и непосредственной памяти: чем лучше у обследуемого память, тем ближе к единице значение индекса.

«Измерение» мнестической функции производится с помощью психометрических шкал, имеющих балльную оценку, что позволяет статистически обрабатывать информативно однородный материал. Одной из наиболее распространенных методик исследования памяти является шкала Векслера, объединяющая 7 субтестов на выявление знаний о личной и общественной жизни, на определение ориентировки, уровня психического контроля, логической памяти при воспроизведении рассказа, на воспроизведение цифровых рядов в прямом и обратном порядке, на визуальную репродукцию. Абсолютный показатель памяти, вычисленный по сумме бал-

лов, корректируется в соответствии с показателями (1976).

Аппаратурные методики, не унифицированные, не позволяют использовать пультовые у испытуемых программы для предъявления регистрирующей аппаратуры, регистрирующей для экспериментальных аппаратов. Аппаратура, основанная на «ретроспективной» памяти, то есть воспроизведении сигналов, возникающих у испытуемого, и сам эксперимент состоит в том, что испытуемый последовательно нажимает на кнопки, подающие с пульта экспериментальной аппаратуры длительностью предъявления сигнала, что и составляет воспроизведение последовательности из которых формируется код, каждая из которых формируется одновременно, одновременно (Е. С. Рапацевич, 1987).

Комплексное исследование средств в области психотропных и, в частности, психометрических процессов. И хотя арсенал психолого-экспериментальных методов, выбор батареек, требует тщательного анализа, применение психических тестов, особенно психических тестов, кроме того, необходимо с учетом результатов, значением фармакологических средств, но зачастую и на период

лов, корректируется в соответствии с возрастными таблицами и сопоставляется с показателями интеллекта (IQ) (В. М. Блейхер, 1976).

Аппаратурные методики на исследование памяти, как уже упоминалось, не унифицированы, однако общим для них является наличие пультов у испытуемого и экспериментатора, автоматизированных программ для предъявления звуковых или световых сигналов, регистрирующая аппаратура. В частности, одним из последних предлагаемых для экспериментальной психологии аппаратурных комплексов является аппарат для исследования мнестических процессов Е. С. Рапацевича и В. И. Пачинина (1987). Программа комплекса основана на «ретропроспективном» методе изучения процессов памяти, то есть воспроизведение информации по предлагаемой методике осуществляется в форме ее предвосхищения на основе запоминания сигналов, возникающих в результате определенных действий испытуемого, и самих действий. Ретропроспективная часть эксперимента состоит в том, что испытуемый должен воспроизвести на своем пульте последовательность сигналов в виде букв или слов, или цифр, или геометрических фигур (всего 9—15 сигналов), которая подается с пульта экспериментатора в автоматическом режиме с длительностью предъявления 0,5—3,0 секунд. Проективный эксперимент состоит в том, что испытуемый должен определить и безошибочно воспроизвести последовательность непронумерованных кнопок, каждая из которых гасит определенную цифру на табло экспериментатора, одновременно включая следующую по порядку цифру ряда (Е. С. Рапацевич, 1975; Е. С. Рапацевич, В. И. Пачинин, 1987).

Комплексное изучение влияния ноотропных средств в условиях клиники. В отечественной литературе не описаны комплексы методов для изучения влияния психотропных и, в частности, ноотропных средств на интеллектуально-мнестические процессы и функционирование центральной нервной системы. И хотя арсенал различных методов, тестов и проб в психолого-экспериментальных исследованиях чрезвычайно широк и разнообразен, выбор батареи тестов для конкретного исследования требует тщательного анализа и осмотристельности. Внимание исследователей прежде всего должно быть направлено на адекватность применяемых тестов контингенту обследуемых лиц (здоровые, больные психические и соматические, подростки, пожилые, лица опасных профессий или в стрессогенных ситуациях и т. д.). Кроме того, необходимо с осторожностью относиться к наблюдаемым результатам, значение которых определяется не только влиянием фармакологических средств на центральную нервную систему, но зачастую и на периферические звенья различных систем.

Один из вариантов комплекса методов для оценки действия лекарственных средств на функции мозга представлен в табл. 6.

В связи с тем, что большинство стимулов представляется в виде визуальной информации, требуется предварительно выяснить, как влияет изучаемое средство на зрительное восприятие. Для этого необходимо провести пробы на визуальную активность (дальнее и ближнее видение), диаметр зрачка в условиях стабильного освещения, слезную секрецию, нистагм (очки Frenzel, инфракрасное освещение, электронистагмография), простой визуальный тест по Hannington — Kiff (1970).

Тест «Критическая частота мельканий» позволяет установить предельную интегративную активность центральной нервной системы. Когда достигается порог частоты мельканий, прерывистые вспышки света воспринимаются как непрерывный свет. Этот порог достигается в зависимости от уровня возбудимости коры.

Вспышки света подаются генератором прямоугольных импульсов или импульсной лампой. Частоту регистрируют в герцах.

Этот тест чувствителен к диаметру зрачка, так как результаты исследования изменяются в зависимости от уровня освещенности сетчатки. Улучшение результатов тестирования под влиянием средств, расширяющих зрачок, может быть неверно истолковано (периферические эффекты могут быть ошибочно приняты за центральные). Этому можно избежать с помощью применения искусственного зрачка (Smith, 1976, 1982).

«Lion's story» — эксперимент для исследования уровня и течения мыслительных процессов. Результаты позволяют судить о немедленной и отсроченной работе памяти, способности воспроизведения, внимания, о степени осмысления сюжета рассказа.

Текст, сообщаемый испытуемому, содержит 22 информационные единицы, которые должны быть воспроизведены сразу, через час, через день и неделю спустя (Barbizet, 1965).

W A I S — шкала интеллекта для взрослых (шкала Векслера), для изучения вербальной памяти, пространственной ориентировки, внимания — концентрации, логического мышления (Wechsler, Stone, 1974; Randt et al., 1983). Используются вербальные тесты (общая осведомленность, общая понятливость, арифметический, нахождение сходства, воспроизведение цифровых рядов, словарный) и невербальные тесты (цифровые символы, нахождение недостающих деталей в картине, «кубики Кооса», последовательность картин, сложение фигур) (названия субтестов приведены по В. М. Блейхеру, 1976).

Субтест «цифровые ряды» (на краткосрочную память) является производным субтеста шкалы Векслера и теста Randt. Называют восемь чисел, и испытуемый должен повторить их в том же поряд-

Батарея тестов для исследования на периферическое отделение функций

(Медицинское отделение функций)

Изучаемые функции центральной нервной системы	
1	
1. Функциональная активность ЦНС. Интегративная активность. Возбудимость коры	Критическая частота мельканий
2. Когнитивные функции	Рассказ (Lion's story)
краткосрочная	Тест Векслера
долгосрочная	Шкала Рандта
Концентрация / внимание	Тест Векслера
Обучение	Шкала Векслера
3. Координация	Нейрологический тест Ромберга
Сенсомоторная координация	Тест Векслера
4. Реагирование	Простая реакция
акустического стимула	Простая реакция
Рецепция	Простая реакция
визуального стимула	Простая реакция
5. Внимательность	Тест Векслера
6. Затем испытуемый должен воспроизвести восемь услышанных чисел	Тест Векслера
7. Субтест «цифровые символы» измеряет изменения в концентрации. Регистрируется количество правильно нарисованных фигур для каждой серии тестов	Тест Векслера
8. Шкала активности	Тест Векслера
9. Батарея тестов для оценки	Тест Векслера

Таблица 6

**Батарея тестов для исследования влияния лекарственных средств
на церебральные функции
(Медицинское отделение фирмы (CIBA—GEIGY, ФРГ, 1984)**

Изучаемые функции центральной нервной системы	Методы
1	2
1. Функциональная актив- ность ЦНС. Интегративная активность. Возбудимость коры	Критическая частота мельканий
2. Когнитивные функции краткосрочная Память долгосрочная	Рассказ (Lion's story). Шкала WAIS (субтест на циф- ровые ряды /субтест цифровые символы) Шкала Randt. Шкала активной памяти. Заучивание парных ассоциаций
Концентрация / внимание Обучение	Тест Bourdon. Скорость перцепции. Тесты памяти. Шкала Векслера. Шкала Randt. Заучивание парных ассоциаций. Шкала активной памяти
3. Координация	Нейрологическое обследование: тест «палец — нос», тест Ромберга, тест координации рук, тест на равно- весие
Сенсомоторная координация	Простая реакция (simple reaction). Альтернативная реакция. Задача на удержание трека. Тест на визуаль- номоторную координацию (APTT)
4. Реагирование акустического стимула	Простая и альтернативная реакция
Рецепция визуального стимула	Простая и альтернативная реакция, Тест Bourdon. Тест APTT
5. Вигильность	ЭЭГ. Критическая частота мельканий. Тест Bourdon. Реакция на звук

ке. Затем испытуемый должен повторить в обратном порядке но-
вые восемь услышанных чисел.

Субтест «цифровые символы» (является субтестом шкалы
WAIS) измеряет изменения психомоторных функций и способ-
ность к концентрации. Регистрируют общее число символов, пра-
вильно нарисованных в течение 2 минут. Необходимо обеспечить
для каждой серии тестов различные списки кодов цифровых сим-
волов.

Шкала активной памяти (эффективность памяти,
заучивание и воспроизведение вербальной визуальной информации).
Батарея тестов для оценки памяти: восприятие, воспроизведение,

удержание, запоминание серий и ассоциативное запоминание (Loiseau et al., 1982).

Тест заучивания парных ассоциаций. Испытуемому предлагают пары слов с различной смысловой связью (противоположного смысла, понятие различной величины и т. д.) (Wechsler et al., 1974; Liljequist et al., 1978; Randt et al., 1983).

Тест Bourdon'a (концентрация, скорость перцепции). Испытуемый должен обнаружить оговоренные заданием символы (или буквы) в списке из 30—50 рядов, содержащих по 25 символов (или букв) в каждом. Регистрируют число верных ответов и время.

Стандартные неврологические тесты

Тест «палец — нос» (координация): испытуемый с закрытыми глазами должен медленно поместить указательный палец или руку на кончик носа. Атаксия и недостаточность координации указывают на церебральное нарушение или нарушение местной чувствительности и глубинной чувствительности.

Тест Ромберга (равновесие): испытуемого просят стоять с закрытыми глазами, ступни параллельны, сведены вместе, руки вытянуты и разведены. Неточность в выполнении может указывать на вестибулярные нарушения или нарушения глубинной чувствительности (для отвлечения внимания испытуемого его нужно поставить на стул).

Другие тесты

Тест координации рук (регистрируется время, которое необходимо испытуемому для того, чтобы продеть 10 незаточенных карандашей через горизонтальное отверстие диаметром 8 мм в двух противоположных горизонтальных направлениях (Lah-tinen, 1978)).

Тест на сохранение равновесия. Испытуемый становится с открытыми глазами и, закрыв их, нагибается вбок сагиттально. Колебания измеряют через 30 секунд электронным делителем с использованием аппаратуры, градуированной на растяжение (Savolainen, 1979).

Задача на сохранение трека (визуально-двигательная координация). Испытуемый должен сохранить движущийся мяч на воздушной струе с помощью управляющего колесика. Регистрируют число отклонений от трека и их общую длину (Linnoila, 1973).

Тест адаптивного поиска пути (АРТТ) (на визуально-двигательную координацию). Два ярких прямоугольника на видеоэкране необходимо сохранить в перекрещивающемся

положении по возможности точности движения регулируется наугад генератором случайных чисел. Скорость движения каждого испытуемого фиксируется на экране монитора за 3 и 6 минут (Bieck, 1981).

Тест на скорость координирования. Испытуемый должен выполнить 40 ударов рукой за 30 секунд (указательным пальцем по кнопке) (Hindmarck, 1980).

Тест «простая реакция». Испытуемый регистрирует отдельно для 20 ударов 40 световых сигналов. Стимулы подаются на кнопку пальцем, а на световые сигналы — на кнопку (Linnoila, 1973).

Тест реагирования. Испытуемый регистрирует общее время реакции на 180 смешанных световых и звуковых сигналов (Linnoila, 1973). На экране выхода загорается световая точка. Испытуемый должен нажимать кнопку, когда загорится световая точка. Регистрируют число правильных, неправильных и пропущенных ответов на общее число стимулов — 500.

Особенности психологического обследования геронтологических больных. Психотропных веществ на континенте Европы используют в основном для лечения больных. Так, для исследования психических форм умственных нарушений используют тесты, сформированные в США (Бельгия) (UCB). Особенности психического обследования больных, особенно с синдромом деменции, особенно с синдромом деменции, особенно с синдромом деменции.

Как известно, ранние стадии болезни Альцгеймера характеризуются нарушением памяти, особенно с нарушением памяти. Как известно, ранние стадии болезни Альцгеймера характеризуются нарушением памяти, особенно с нарушением памяти. Как известно, ранние стадии болезни Альцгеймера характеризуются нарушением памяти, особенно с нарушением памяти.

положении по возможности точно. Движение прямоугольника-мишени регулируется наугад генератором. Место положения и скорость движения этого прямоугольника отличается в соответствии с задачей для каждого испытуемого. Регистрируется число ошибок за 3 и 6 минут (Biesek, 1981).

Тест на скорость телеграфирования (двигательная исполнительность, концентрация). Подсчитывают число ударов рукой за 30 секунд (указательный палец доминирующей руки) (Hindmarck, 1980).

Тест «простая реакция» — общее время реакции, регистрируемое отдельно, для 20 успешно выполненных звуковых и 40 световых сигналов. Стимулы подают через случайные интервалы, и испытуемый должен реагировать на звуковые — надавливая на кнопку пальцем, и на световые — надавливая на педаль ногой (Linnoila, 1973).

Тест реагирования на множественные сигналы. Регистрируют общее время реакции и реакции на ошибки и 180 смешанных световых и (или) звуковых стимулах (Linnoila, 1973). На экране выхода загораются 5 цветных ярких точек через случайные промежутки времени: 0,8; 0,7 и 0,6 секунды. Испытуемый должен нажимать кнопку соответствующего цвета. Регистрируют число правильных, неправильных или ошибочных реакций на общее число стимулов — 500 (Biesek, 1981).

Особенности психолого-экспериментального обследования гериатрических больных. Исследование действия психотропных веществ на контингенте больных требует более прицельного выбора методик в зависимости от заболевания и возраста больных. Так, для исследования влияния пирацетама на течение мягких форм умственных нарушений при болезни Альцгеймера фирма UCS (Бельгия) сформировала батарею тестов (табл. 7), основной особенностью которых является их краткость. Пожилые больные, особенно с синдромом деменции или делириумом, сотрудничают с психиатром лишь в краткий начальный период. Это обстоятельство выдвигает на первый план требование краткости и простоты тестов при психометрических обследованиях.

Как известно, ранние стадии болезни Альцгеймера мало отличаются от начальных фаз течения сенильной деменции, поэтому диагностика заболевания в этот период затруднена. Являясь атипичной формой старческого слабоумия, болезнь Альцгеймера характеризуется более тяжелым течением и наличием в клинической картине симптомов, свидетельствующих об очаговом поражении головного мозга (В. М. Блейхер, 1976). Анатомо-гистологические данные позволяют выявить помимо общего атрофического поражения коры головного мозга участки, где атрофия особенно сильно выраже-

Таблица 7

Батарея тестов для скрининга и диагностики состояния
гериатрических больных на ранних стадиях болезни Альцгеймера
(UCB, Бельгия, 1984)

Название теста	Авторы
1. Краткий ментальный тест (MMS)	Folstein et al.
2. Облегченная шкала оценки умственных нарушений	
3. Общая шкала умственных нарушений (GDS)	Reisberg et al.
4. Краткий опросник на интеллектуальный статус (SMS)	
5. Клинический тест	Pfeiffer
6. Тест Buschke в модификации H. Levin	Plutchik et al.
7. Гериатрическая шкала (GRS)	
8. Шкала повседневной активности (ADL)	Katz et al.
9. Индекс нарушений по Gottfries	
10. Шкала деменции по Blessed и Roth (DS)	Blessed et al.

на: теменно-затылочные, височные и лобные отделы левого полушария. Первая стадия заболевания не сопровождается выраженными грубоочаговыми симптомами; психопатологические проявления этой стадии состоят в нарушениях интеллекта, памяти и внимания, причем около 75% больных характеризуются потерей памяти. Диагностика и лечение ранних стадий болезни Альцгеймера является чрезвычайно актуальной проблемой, поскольку 2/3 случаев деменций составляют именно случаи болезни Альцгеймера. К этому следует добавить, что лекарственная терапия наиболее эффективна на ранних стадиях заболевания, поскольку нарушения памяти в этот период обусловлены снижением активности холинацетилтрансферазы и недостаточностью холинергической медиации.

Первые четыре теста, приведенные в табл. 7, предлагаются для скринингового обследования больных.

М M S — краткий ментальный тест («мини-тест») позволяет выявить умственный статус больных, что является важным моментом при обследовании психиатрических больных. В отличие от известного теста Witthens и Hinton, который содержит 33 шкалы и на проведение которого требуется около 30 минут, или стандартного теста WAIS, описанного выше, «мини-тест» позволяет за 5—10 минут по 11 вопросам в беседе с больным оценить ментальные функции, их когнитивный аспект (McHugh, 1974; Folstein et al., 1975). При максимальном количестве баллов, характеризующем успеш-

ную работу с «мини-тестом», — 35, больные с указанным заболеванием набирают 14—23 балла.

Облегченная шкала оценки умственных нарушений содержит пять шкал, включающих оценку концентрации и способности в счету, краткосрочной памяти, долговременной памяти, ориентации, способности к самообслуживанию (по наблюдениям врача или персонала). Каждая шкала имеет 7-балльную оценку, больные могут набрать 8—20 баллов.

Общая шкала нарушений (G D S) позволяет оценить и диагностировать различные стадии когнитивных нарушений у пожилых больных. Тест содержит 7 шкал, соответствующих определенной клинической фазе заболевания: 1) нет нарушений — нормальный субъект; 2) очень мягкие нарушения — неполная забывчивость; 3) мягкие нарушения — ранняя стадия спутанности; 4) умеренные нарушения — поздняя стадия спутанности; 5) умеренно тяжелые нарушения — ранняя деменция; 6) тяжелые нарушения — средняя деменция; 7) очень тяжелые нарушения — поздняя деменция. Каждая шкала снабжена клинической характеристикой, которая позволяет врачу оценивать состояние больного. В частности, клиническая картина ранней деменции характеризуется следующими признаками:

- больные не могут обходиться без посторонней помощи продолжительный период времени;

- долго припоминают свой адрес или телефон, имена внуков, название учебного заведения, которое окончили;

- часто наблюдаются нарушения ориентации во времени (дата, день недели и т. д.) или места;

- затруднение арифметического счета при вычитании 4 из 40 и из каждого последующего результата или 2 из 20;

- больные вместе с тем знают свое имя и имена своих детей и супруга, просят не помогать в самообслуживании.

В скрининге отбирают больных, соответствующих шкалам 2—4 (Reisberg et al., 1982 а, б).

Краткий опросник на интеллектуальный статус (S M S) представляет собой личностный тест, еще более краткий, чем MMS. Его шкалы содержат вопросы на ориентировку, общие сведения (дата, день недели, где находится больной, телефон, домашний адрес, год рождения, кто во главе правительства на данный момент и предыдущий, девичья фамилия матери) и тест на арифметический счет (вычитание из 20 по 3). Делаются поправки на образовательный ценз и расовую принадлежность. Больные с легкими и умеренными нарушениями совершают от 3 до 7 ошибок, с тяжелыми — 10. Тест, несмотря на краткость, позволяет выявить степень интеллектуальных нарушений и хорошо коррелирует с кли-

ническим диагнозом органических поражений мозга (умеренных ■ выраженных) (Pfeiffer, 1975).

Как уже указывалось, скрининговые тесты позволили отобрать больных — пожилых с мягкими умственными нарушениями. Кроме того, из обследования исключали следующие категории больных: старше 80 лет; не способных вести регулярно ежедневные записи по опроснику; с алкогольной или лекарственной зависимостью; с тяжелыми заболеваниями мозга, травмами головы; неоплазией; с психическими заболеваниями; с депрессивными состояниями; с заболеваниями, нарушающими работу печени, почек, сердца, легких; с амнезиями; с патологическими изменениями электроэнцефалограммы.

Память гериатрических больных предлагается изучать с помощью теста Buschke (Buschke, Fuld, 1974), который представляет собой вербальный тест из 10 слов, не связанных между собой по смыслу. Слова прочитывают вслух подряд со скоростью 1 слово за 2 секунды и предлагают больному воспроизвести этот ряд слов в любом порядке. Предлагается две формы выучивания ряда. Первая форма — с помощью селективного напоминания, то есть больному в каждой попытке воспроизведения ряда подсказывают слова, которые он не сразу вспомнил ■ предыдущей попытке. Вторая форма — с помощью ограниченного напоминания, то есть больному подсказывают только одно слово из тех, которые он не сумел вспомнить. Эти формы позволяют больному эффективно запомнить слова без рутинного заучивания, а врачу — исследовать одновременно процессы памяти (восприятия, хранения и извлечения информации).

Периодически врач (или персонал) заполняет данные о состоянии больного по гериатрической шкале (Plutchik et al., 1970), позволяющей оценить степень способности больного к самообслуживанию, его социальные контакты ■ другое.

Шкала деменции (Blessed et al., 1968) — аналогичный гериатрической шкале тест, также регистрирует изменения состояния больных (обследования проводят каждые 6 месяцев) в их повседневной деятельности (способность выполнять домашнюю работу, распорядиться своими деньгами, узнавать окружающую обстановку, ориентироваться в текущих событиях, способность к самообслуживанию и др.), а также личностные изменения (ригидность, эгоцентризм, ухудшение отношения к другим, аффективные приступы, ослабление эмоционального контроля, инициативы, нарастание апатии, нецеленаправленная гиперактивность). Обследование по шкале деменции позволяет дифференцировать нарушения, связанные с деменцией, от нарушений, связанных с цереброваскулярными заболеваниями. Обнаружена корреляция между

результатами нейрпатологиче-
пери развития патологическо-
лическим «сенильным» бляше-
больных по гериатрической
больными у больных демен-
затель гериатрической ш-
2,25 балла у негериатричес-
ределяемый по психологиче-
тив 31,8 балла (Blessed et al.)
Таким образом, с помо-
дов выявляются ранние ста-
ляется контроль успешнос-
Психофармаколо-
контингенте здоро-
■ психику и умственную р-
ловиях стресса, физической
нием вредных воздействий (■
и сильные магнитные поля,
ция, ионизирующее излучени-
комфорт и т. п.) имеет свои
уязвимым моментом деятель-
является внимание и объем
объема кратковременной (опе-
ным ограничивающим факто-
мать решение или выполнять
(П. Линдсей, Д. Норман, 1977)
кологических исследований
виях стресса заключается в с-
на процессы переработки
структуру поведения и эмо-
адекватность ответного реак-
модействия (Ю. Г. Бобков и
Комплекс методов для изу-
корректирующим влиянием
информации от описан-
вых, контингент обследуемых
и профессионально подготов-
значительное психическое и
арсенал средств, необходимых
труда, помимо ноотропов, вхо-
ратов: психостимуляторы, т-
другие. В частности, указы-
врача необходимо иметь пред-
щих целей (Г. Д. Глод, П. В.

результатами нейропатологических исследований по изучению степени развития патологического процесса, характеризующегося наличием «сенильных бляшек», и результатами оценки состояния больных по гериатрической шкале. По сравнению с соматическими больными у больных деменцией число бляшек в 5 раз выше, показатель гериатрической шкалы составляет 13,92 балла против 2,25 балла у негериатрических больных, а уровень интеллекта, определяемый по психологическим тестам, составляет 10,5 балла против 31,8 балла (Blessed et al., 1968).

Таким образом, с помощью рассмотренного комплекса методов выявляются ранние стадии болезни Альцгеймера и осуществляется контроль успешности фармакотерапии на этих стадиях.

Психофармакологические исследования на контингенте здоровых лиц. Изучение действия веществ на психику и умственную работоспособность здоровых лиц в условиях стресса, физической и психической перегрузки, под влиянием вредных воздействий (низкие и высокие температуры, слабые и сильные магнитные поля, гипоксия, токсические влияния, радиация, ионизирующее излучение, изоляция, звуковой и световой дискомфорт и т. п.) имеет свои методические особенности. Наиболее уязвимым моментом деятельности операторов в сложных условиях является внимание и объем кратковременной памяти. Снижение объема кратковременной (оперативной) памяти оказывается серьезным ограничивающим фактором в способности человека принимать решение или выполнять любую другую умственную работу (П. Линдсей, Д. Норман, 1974). Таким образом, цель психофармакологических исследований операторской деятельности в условиях стресса заключается в оценке влияния лекарственных средств на процессы переработки информации, психофизиологическую структуру поведения и эмоциональную реактивность, а также на адекватность ответного реагирования в условиях социального взаимодействия (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984).

Комплекс методов для изучения операторской деятельности под корректирующим влиянием психофармакологических средств во многом отличается от описанных выше по двум причинам. Во-первых, контингент обследуемых — молодые, здоровые, тренированные и профессионально подготовленные лица, способные выдерживать значительное психическое и физическое напряжение. Во-вторых, в арсенал средств, необходимых для психокоррекции операторского труда, помимо ноотропов входит ряд других психотропных препаратов: психостимуляторы, транквилизаторы, антидепрессанты и другие. В частности, указывается, что в арсенале авиационного врача необходимо иметь препараты, предназначенные для следующих целей (Г. Д. Глод, П. В. Васильев, 1986):

- повышать физическую и умственную работоспособность (короткого и длительного действия);
- регулировать состояние «сон — бодрствование»;
- оптимизировать адаптационные реакции организма при резком изменении факторов среды и условий деятельности;
- влиять на течение реабилитационных процессов после значительных физических и психических нагрузок.

Одним из примеров работы подобного рода является исследование умственной работоспособности группы добровольцев, молодых мужчин (20—21 года) инженерно-технических профессиональных ориентаций в состоянии относительного психологического покоя и при эмоционально-интеллектуальном стрессе, который создавали несколькими путями (В. М. Виноградов и соавт., 1982; Ю. Г. Бобков и соавт., 1984):

- сообщением о значимости исследуемой работы для отбора (распределение по избранной специальности);
- курсовыми экзаменами по профилирующему предмету;
- впервые проводившейся диагностикой интеллекта.

В качестве методологической основы исследований авторы использовали метод «длинника» или лонгитюденальный метод (Б. Г. Ананьев, 1968, 1969) — корреляционный и факторный анализ балльных оценок результатов психометрического тестирования. Этот метод позволяет прогнозировать эволюцию психического развития субъекта и связать успешность его деятельности с индивидуально-личностными особенностями. Примененный комплекс методов предусматривает многоразовую регистрацию изучаемых показателей.

«Тестовое пространство» исследуемых лиц строилось на основании применения таких личностных методик, как ММРІ в модификации Л. Н. Собчик (Л. Н. Собчик, 1971), Айзенка (Eysenk, 1964), Стреляу (Strelay, 1974), Найдиффера (Р. М. Найдиффер, 1979), Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина (Ю. Л. Ханнин, 1976), и сопоставлении с показателями уровня перцептивно-го внимания, определяемого по корректурной пробе с кольцами, различных форм памяти с использованием методик Г. Эббингауза, А. Р. Лурия, Т. Т. Джемгарова и соавторов в модификации С. С. Лосева (С. С. Крылов, С. С. Лосев, 1973; Ю. В. Зайцев, С. С. Лосев, 1979). Самооценку состояния (самочувствие, активность, настроение) производили методом «семантического дифференциала» (В. А. Доскин, 1980).

Авторы (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984) отмечают, что не все известные к настоящему времени методики психодиагностики личности применимы к здоровым людям. В частности, в описываемых исследованиях авторы отказались от проективных методик, попу-

лярных в психиатрической
ТАТ, тест Розенцвейга
связи с тем, что эти
личностным опросникам
психологического стресса
останавливаемся на опис
рены в ряде руководств
хологии (Б. В. Зейгарник
1983). Вкратце лишь кос
сываемых исследованиях

ММРІ (Миннесотский)
представляет наиболее бо
так и для исследователя
лиц. Опросник содержит
патологической акцентуа
Ну — истерии, Rd — псих
ности, Pa — паранойи, Pt
магипомании; Si — социал
льных шкал (Ag — реакц
мость, Ie — интеллектуал
воляют выявить весьма с
ности. ММРІ имеет неск
улавливать и дифференц
влияющие на результат ис
работает не по принципу п
тистических корреляций, в
признаком качества, пр
например, по шкале «истер
1983).

ММРІ был предложен
(1951), клиническим психо
верситета. Этот тест перво
нической диагностики, в
имеет большую прогностич
филя личности» и позвол
ки личности испытуемого
мике.

У нас в стране тест М
в модификации Ф. Б. Бере
1976) для диагностики сре
чик (1971, 1978), которая
та ММРІ с собственной и
способленных к характер
испытуемых.

лярных в психиатрической практике, таких, как тест Роршаха, тест ТАТ, тест Розенцвейга и метод «незаконченных предложений», в связи с тем, что эти методы не выявляли связей, полученных по личностным опросникам для исследуемых, находящихся в ситуации психологического стресса. В связи с этим обстоятельством мы не останавливаемся на описании этих методик, они детально рассмотрены в ряде руководств по патопсихологии и медицинской психологии (Б. В. Зейгарник, 1962; В. М. Блейхер, 1976; М. М. Кабанов, 1983). Вкратце лишь коснемся содержания использованных в описываемых исследованиях личностных методик.

ММРІ (Миннесотский многомерный личностный перечень) представляет наиболее богатый материал как для психопатолога, так и для исследователя, работающего с контингентом здоровых лиц. Опросник содержит 10 основных шкал для выявления психопатологической акцентуации (NS — ипохондрии, D — депрессии, Hy — истерии, Rd — психопатии, Mf — мужественности-женственности, Pa — паранойи, Pta — психастении, Sc — шизофрении, Ma — магипомании; Si — социальной интраверсии) и около 200 дополнительных шкал (Ar — реакция тревоги, Gm — плохая приспособляемость, Ie — интеллектуальная эффективность и др.), которые позволяют выявить весьма существенные различия в работоспособности. ММРІ имеет несколько контрольных шкал, позволяющих улавливать и дифференцировать различные формы искажения, влияющие на результат исследования. Кроме того, этот вопросник работает не по принципу прямого ответа на вопрос, а на основе статистических корреляций, вследствие чего некоторые ответы служат признаком качества, прямо противоположного утверждаемому, например, по шкале «истерические черты» (М. М. Кабанов и соавт., 1983).

ММРІ был предложен в 40—50-х годах Hathaway и McKynley (1951), клиническим психологом и психиатром Миннесотского университета. Этот тест первоначально был задуман как средство клинической диагностики, в дальнейшем было установлено, что тест имеет большую прогностическую ценность в отношении всего «профиля личности» и позволяет наряду с выявлением характеристики личности испытуемого получить оценку его состояния в динамике.

У нас в стране тест ММРІ получил признание и применяется в модификации Ф. Б. Березина и М. П. Мирошникова (1967, 1969, 1976) для диагностики срыва психической адаптации и Л. Н. Собчик (1971, 1978), которая осуществила адаптацию полного текста ММРІ с собственной интерпретацией и названиями шкал, приспособленных к характеристике личности здорового контингента испытуемых.

Следует подчеркнуть, что возрастает число тестов.

На основе теста MMPI в настоящее время разработано большое количество тестов, таких, как УНП — для определения уровня невротизации и психопатизации, ОДС — для определения депрессивных состояний, ЛСШ — методика субъективного личностного шкалирования для самооценки свойств личности больных неврозами и неврозоподобными состояниями (М. М. Кабанов и соавт., 1983).

Тест Айзенка — вопросники, позволяющие охарактеризовать личность в терминах экстра- и интроверсии и степени «нейротизма» (термин, обозначающий шкалу «эмоционально-волевая нестабильность — стабильность», в отличие от термина «невротизм», приложимого к больным неврозами). Автор связывает экстра- и интроверсию со степенью возбуждения и торможения в центральной нервной системе, рассматривая результат баланса этих процессов как врожденный фактор (Eysenk, 1960). Согласно Айзенку, переменные экстраверсия — интроверсия и нестабильность — стабильность ортогональны, т. е. независимы. Это положение позволило автору создать двухфакторную модель личности и описать на ее основе четыре общепринятых типа темперамента: сангвиник, холерик, меланхолик, флегматик (рис. 16) (М. М. Кабанов, 1983). Для измерения степени выраженности свойств личности Айзенком были созданы специальные вопросники, содержащие вопросы по шкале экстра-интроверсии и шкале нейротизма, а также вопросы контрольных шкал, предназначенных для оценки искренности — неискренности испытуемых. Экстравертированную личность характеризуют высокие баллы по шкале экстра-интроверсии, интровертированную — низкие баллы.

Влияние фармакологических средств может изменить личностный профиль в терминах этой шкалы: так, некоторые наркотики интровертируют человека, а антидепрессанты — экстравертируют (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984).

Тест Стреляу позволяет оценить типологические особенности высшей нервной деятельности человека (силу возбуждения, силу торможения, уравновешенность и подвижность нервных процессов) (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984).

Тест Спилберга и модификации Ю. Л. Ханина (1976, 1980) позволяет выявить уровень личностной (врожденной) и реактивной (сиюминутной) тревоги и характеризовать эмоциональную реакцию на стрессовую ситуацию по степени выраженности тревоги (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984).

Методика Найдиффера характеризует профиль внимания (узкий эффективный, широкий внешний перегруженный и т. д.) и позволяет выявить причину затруднений у испытуемого

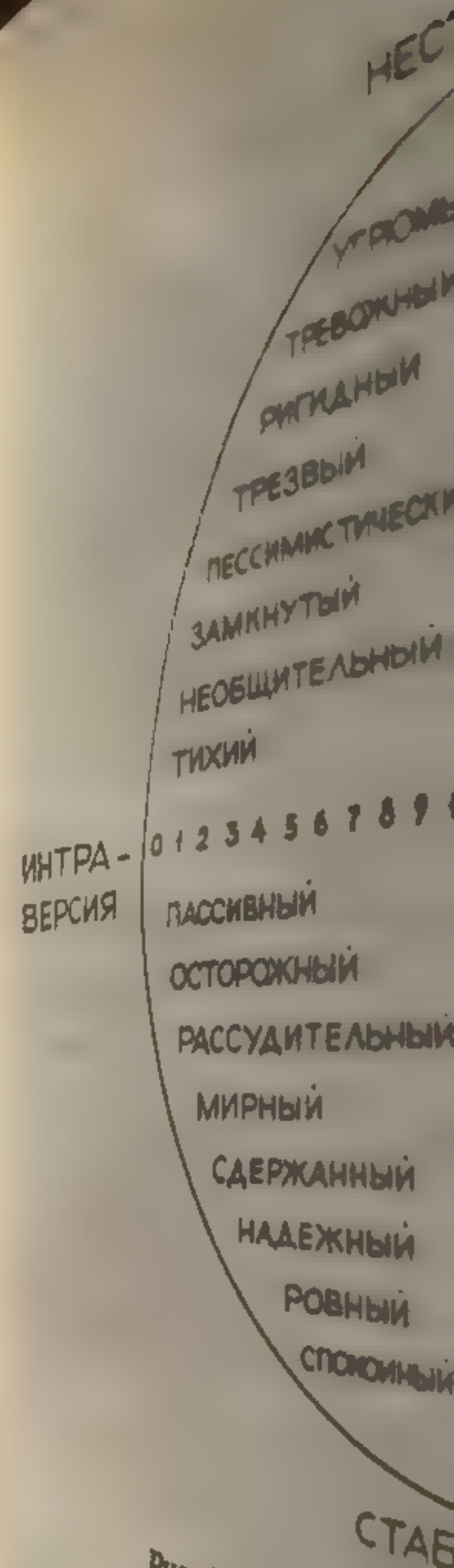


Рис. 16. «Круг Айзенка»



Рис. 16. «Круг Айзенка» (по М. М. Кабанову и соавт; 1983)

при выполнении заданий, связанных с воздействием на аппарат внимания (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984).

Метод семантического дифференциала (Osgood et al., 1954; Osgood, 1969) — проективный метод изучения личности, состоящий в том, что испытуемый оценивает предъявляемые понятия по семизначным шкалам, полярные точки которых представлены прилагательными-антонимами (глубокий — мелкий, красивый — уродливый и т. д.), а срединные точки (нейтральные) означают либо признание, либо отрицание обеих характеристик («и...и», «или...или»). Представляя шкалы как оси многомерного пространства с началом координат, соответствующим точке пересечения шкал в их нейтральных значениях, Осгуд описывал оценку понятия в виде точки в полученном «семантическом» пространстве. Оценка характеризовалась качественным показателем (направленность от начала координат) и количественным (удаленность от начала координат). Использование факторного анализа в этих исследованиях позволяет оценить значимость понятия, оцениваемого испытуемым. Метод широко применяется в клинике для диаг-

ности фобий, повышенной тревожности, фрустраций, внутренних конфликтов.

Наряду с системой психологических тестов проводилось психофизиологическое обследование, как индивидуальное, с помощью системы оценки работоспособности оператора в режиме компенсаторного и преследующего слежения (В. Ф. Катков и соавт., 1980), так и коллективное, с использованием аппаратного комплекса (С. С. Лосев и соавт., 1973). Аппаратурный комплекс имитировал отдельные фрагменты труда оператора и позволял оценивать состояние внимания, оперативной памяти и оперативного мышления (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984).

Работоспособность оператора в условиях стресса изменяется различно в зависимости от личностных особенностей. Результаты применения факторного анализа корреляционных матриц взаимосвязи личностных особенностей и работоспособности исследуемых позволили сделать следующие выводы:

- повышение работоспособности в условиях психологического стресса обуславливается такими характеристиками темперамента, как сила возбуждения и подвижность нервных процессов;
- неблагоприятные последствия психологического стресса определяются уровнем личностной тревожности;
- выявлена относительная независимость субъективных и объективных критериев работоспособности (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984).

Последний из перечисленных выводов особенно важен при изучении психофармакологических препаратов. Дискриминантный анализ индивидуально-личностных показателей позволил также выявить и классифицировать стресс-устойчивых и стресс-неустойчивых лиц, что является чрезвычайно важным в плане фармакологической коррекции, в которой нуждаются стресс-неустойчивые лица. В основе неустойчивости индивидуумов к психологическому стрессу лежит совокупность прогностически неблагоприятных личностных качеств, среди которых ведущими являются высокий уровень тревожности, склонность к депрессивным тенденциям, слабость основных нервных процессов. Значительное эмоциональное напряжение, превышающее возможности психической адаптации данного индивидуума, вызывает развитие психологического стресса, проявляющегося, в частности, в существенном снижении работоспособности.

Психофармакологическое воздействие изменяет индивидуально-личностные показатели: наблюдается распад и появление новых корреляционных связей, характеризующих влияние препарата, что позволяет выявлять «психофармакологический профиль» лекарственных средств (В. М. Виноградов и соавт., 1982; Ю. Г. Боб-

ков и соавт., 1984). Описан психофармакологический профиль стресс-протективного действия таких лекарственных средств, как диазепам, пирацетам, фенибут, пирроксан и сиднокарб (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984). Эти препараты могут разнонаправленно влиять на показатели самооценки (желание работать, собранность, степень активности) и объективные критерии работоспособности у типологически различных лиц в условиях стресса. В частности, под влиянием фенибута показатели оперативной памяти могут повышаться у лиц, потенциально устойчивых к психологическому стрессу, тогда как пирацетам и диазепам улучшают работоспособность лиц, исходно неустойчивых к психологическому стрессу. Сиднокарб и пирроксан повышают самооценку и показатели работоспособности стресс-устойчивых лиц (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984).

Глава 3

ИЗУЧЕНИЕ И ПОИСК СРЕДСТВ С НООТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ОСНОВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

В настоящее время весьма актуальным в психофармакологии и клинике является поиск веществ с выраженными ноотропными свойствами в рядах принципиально новых для фармакологии химических соединений, главным образом близких по строению к естественным метаболитам. К числу таких веществ могут быть отнесены пептиды, аналоги и конъюгаты нейроактивных (медиаторных) аминокислот (ГАМК, глицин, бета-аланин, таурин, глутаминовая, аспарагиновая и др.), производные пролина, имидазобензимидазола, 3-оксипиридина и других биологически активных веществ. Наряду с ними изучаются краун-эфиры, тонизирующие растительные средства (родиола розовая, женьшень и др.) и иные вещества. Большие перспективы для создания веществ ноотропного действия открывают проводимые у нас и за рубежом исследования по раскрытию механизмов действия ноотропов с позиции молекулярной мембранологии, поскольку известно, что вызванные различными факторами нарушения функционально-структурного состояния мембран являются одним из базисных механизмов многих патологических состояний (стресс, гипоксия, старение и др.), при которых могут применяться ноотропные вещества (А. В. Вальдман, 1986). В последние годы особо интенсивно работы по созданию и изучению механизма действия новых ноотропов проводятся фармакологами Москвы, Тарту, Ленинграда, Волгограда, Одессы и др.

Считается перспективным поиск новых лекарственных средств, синтезированных на основе ГАМК, которая оказывает многообразное физиологическое действие на функции центральной нервной системы, в том числе на процессы обучения и памяти. Из числа ноотропных средств — аналогов ГАМК в настоящее время в клинической практике наибольшее применение получил пирацетам. Наряду с положительным влиянием пирацетама на процессы памяти и обучения отмечается невысокая фармакологическая активность этого препарата: его назначают в больших дозах и в течение длительного

времени. Ноотропными свойствами обладают ГАМК, а также аминабутират. Поэтому вполне очевидным является выраженное избирательное действие этих препаратов на функции центральной нервной системы, в частности на процессы обучения и памяти.

До последнего времени изучение и память пока еще недостаточно направленно на поиск веществ на память, не освещены вопросы строения и функций структур головного мозга, основанные на исследованиях формирования и восприятия информации, имеющиеся в литературе данные о поведении животных, направленный поиск веществ к выявлению новых.

В нашей лаборатории изучены производные ГАМК, синтезированные в лаборатории химии ЛГПИ имени А. И. Пирогова заслуженного деятеля науки. Среди изученных нами веществ этой лаборатории были выбраны (Вальдман, 1980). Выбор линейных бензильных эфиров (Л-29 и Л-30) обусловливался сходством их строения с ГАМК, частично были изучены производные ГАМК, сходные с родоначальником ноотропных веществ Л-49, Л-66 и близкое к ГАМК строение. Все изучаемые вещества имеют сходство в строении их молекул с ГАМК. Показано, что наличие фенильного заместителя в строении молекулы повышает ее способность проникать через гематоэнцефалический барьер и усиливает ее ноотропное действие. Водные растворы веществ Л-49, Л-66, Л-77, Л-78, Л-79, Л-80, Л-81, Л-82, Л-83, Л-84, Л-85, Л-86, Л-87, Л-88, Л-89, Л-90, Л-91, Л-92, Л-93, Л-94, Л-95, Л-96, Л-97, Л-98, Л-99, Л-100, Л-101, Л-102, Л-103, Л-104, Л-105, Л-106, Л-107, Л-108, Л-109, Л-110, Л-111, Л-112, Л-113, Л-114, Л-115, Л-116, Л-117, Л-118, Л-119, Л-120, Л-121, Л-122, Л-123, Л-124, Л-125, Л-126, Л-127, Л-128, Л-129, Л-130, Л-131, Л-132, Л-133, Л-134, Л-135, Л-136, Л-137, Л-138, Л-139, Л-140, Л-141, Л-142, Л-143, Л-144, Л-145, Л-146, Л-147, Л-148, Л-149, Л-150, Л-151, Л-152, Л-153, Л-154, Л-155, Л-156, Л-157, Л-158, Л-159, Л-160, Л-161, Л-162, Л-163, Л-164, Л-165, Л-166, Л-167, Л-168, Л-169, Л-170, Л-171, Л-172, Л-173, Л-174, Л-175, Л-176, Л-177, Л-178, Л-179, Л-180, Л-181, Л-182, Л-183, Л-184, Л-185, Л-186, Л-187, Л-188, Л-189, Л-190, Л-191, Л-192, Л-193, Л-194, Л-195, Л-196, Л-197, Л-198, Л-199, Л-200, Л-201, Л-202, Л-203, Л-204, Л-205, Л-206, Л-207, Л-208, Л-209, Л-210, Л-211, Л-212, Л-213, Л-214, Л-215, Л-216, Л-217, Л-218, Л-219, Л-220, Л-221, Л-222, Л-223, Л-224, Л-225, Л-226, Л-227, Л-228, Л-229, Л-230, Л-231, Л-232, Л-233, Л-234, Л-235, Л-236, Л-237, Л-238, Л-239, Л-240, Л-241, Л-242, Л-243, Л-244, Л-245, Л-246, Л-247, Л-248, Л-249, Л-250, Л-251, Л-252, Л-253, Л-254, Л-255, Л-256, Л-257, Л-258, Л-259, Л-260, Л-261, Л-262, Л-263, Л-264, Л-265, Л-266, Л-267, Л-268, Л-269, Л-270, Л-271, Л-272, Л-273, Л-274, Л-275, Л-276, Л-277, Л-278, Л-279, Л-280, Л-281, Л-282, Л-283, Л-284, Л-285, Л-286, Л-287, Л-288, Л-289, Л-290, Л-291, Л-292, Л-293, Л-294, Л-295, Л-296, Л-297, Л-298, Л-299, Л-300, Л-301, Л-302, Л-303, Л-304, Л-305, Л-306, Л-307, Л-308, Л-309, Л-310, Л-311, Л-312, Л-313, Л-314, Л-315, Л-316, Л-317, Л-318, Л-319, Л-320, Л-321, Л-322, Л-323, Л-324, Л-325, Л-326, Л-327, Л-328, Л-329, Л-330, Л-331, Л-332, Л-333, Л-334, Л-335, Л-336, Л-337, Л-338, Л-339, Л-340, Л-341, Л-342, Л-343, Л-344, Л-345, Л-346, Л-347, Л-348, Л-349, Л-350, Л-351, Л-352, Л-353, Л-354, Л-355, Л-356, Л-357, Л-358, Л-359, Л-360, Л-361, Л-362, Л-363, Л-364, Л-365, Л-366, Л-367, Л-368, Л-369, Л-370, Л-371, Л-372, Л-373, Л-374, Л-375, Л-376, Л-377, Л-378, Л-379, Л-380, Л-381, Л-382, Л-383, Л-384, Л-385, Л-386, Л-387, Л-388, Л-389, Л-390, Л-391, Л-392, Л-393, Л-394, Л-395, Л-396, Л-397, Л-398, Л-399, Л-400, Л-401, Л-402, Л-403, Л-404, Л-405, Л-406, Л-407, Л-408, Л-409, Л-410, Л-411, Л-412, Л-413, Л-414, Л-415, Л-416, Л-417, Л-418, Л-419, Л-420, Л-421, Л-422, Л-423, Л-424, Л-425, Л-426, Л-427, Л-428, Л-429, Л-430, Л-431, Л-432, Л-433, Л-434, Л-435, Л-436, Л-437, Л-438, Л-439, Л-440, Л-441, Л-442, Л-443, Л-444, Л-445, Л-446, Л-447, Л-448, Л-449, Л-450, Л-451, Л-452, Л-453, Л-454, Л-455, Л-456, Л-457, Л-458, Л-459, Л-460, Л-461, Л-462, Л-463, Л-464, Л-465, Л-466, Л-467, Л-468, Л-469, Л-470, Л-471, Л-472, Л-473, Л-474, Л-475, Л-476, Л-477, Л-478, Л-479, Л-480, Л-481, Л-482, Л-483, Л-484, Л-485, Л-486, Л-487, Л-488, Л-489, Л-490, Л-491, Л-492, Л-493, Л-494, Л-495, Л-496, Л-497, Л-498, Л-499, Л-500, Л-501, Л-502, Л-503, Л-504, Л-505, Л-506, Л-507, Л-508, Л-509, Л-510, Л-511, Л-512, Л-513, Л-514, Л-515, Л-516, Л-517, Л-518, Л-519, Л-520, Л-521, Л-522, Л-523, Л-524, Л-525, Л-526, Л-527, Л-528, Л-529, Л-530, Л-531, Л-532, Л-533, Л-534, Л-535, Л-536, Л-537, Л-538, Л-539, Л-540, Л-541, Л-542, Л-543, Л-544, Л-545, Л-546, Л-547, Л-548, Л-549, Л-550, Л-551, Л-552, Л-553, Л-554, Л-555, Л-556, Л-557, Л-558, Л-559, Л-560, Л-561, Л-562, Л-563, Л-564, Л-565, Л-566, Л-567, Л-568, Л-569, Л-570, Л-571, Л-572, Л-573, Л-574, Л-575, Л-576, Л-577, Л-578, Л-579, Л-580, Л-581, Л-582, Л-583, Л-584, Л-585, Л-586, Л-587, Л-588, Л-589, Л-590, Л-591, Л-592, Л-593, Л-594, Л-595, Л-596, Л-597, Л-598, Л-599, Л-600, Л-601, Л-602, Л-603, Л-604, Л-605, Л-606, Л-607, Л-608, Л-609, Л-610, Л-611, Л-612, Л-613, Л-614, Л-615, Л-616, Л-617, Л-618, Л-619, Л-620, Л-621, Л-622, Л-623, Л-624, Л-625, Л-626, Л-627, Л-628, Л-629, Л-630, Л-631, Л-632, Л-633, Л-634, Л-635, Л-636, Л-637, Л-638, Л-639, Л-640, Л-641, Л-642, Л-643, Л-644, Л-645, Л-646, Л-647, Л-648, Л-649, Л-650, Л-651, Л-652, Л-653, Л-654, Л-655, Л-656, Л-657, Л-658, Л-659, Л-660, Л-661, Л-662, Л-663, Л-664, Л-665, Л-666, Л-667, Л-668, Л-669, Л-670, Л-671, Л-672, Л-673, Л-674, Л-675, Л-676, Л-677, Л-678, Л-679, Л-680, Л-681, Л-682, Л-683, Л-684, Л-685, Л-686, Л-687, Л-688, Л-689, Л-690, Л-691, Л-692, Л-693, Л-694, Л-695, Л-696, Л-697, Л-698, Л-699, Л-700, Л-701, Л-702, Л-703, Л-704, Л-705, Л-706, Л-707, Л-708, Л-709, Л-710, Л-711, Л-712, Л-713, Л-714, Л-715, Л-716, Л-717, Л-718, Л-719, Л-720, Л-721, Л-722, Л-723, Л-724, Л-725, Л-726, Л-727, Л-728, Л-729, Л-730, Л-731, Л-732, Л-733, Л-734, Л-735, Л-736, Л-737, Л-738, Л-739, Л-740, Л-741, Л-742, Л-743, Л-744, Л-745, Л-746, Л-747, Л-748, Л-749, Л-750, Л-751, Л-752, Л-753, Л-754, Л-755, Л-756, Л-757, Л-758, Л-759, Л-760, Л-761, Л-762, Л-763, Л-764, Л-765, Л-766, Л-767, Л-768, Л-769, Л-770, Л-771, Л-772, Л-773, Л-774, Л-775, Л-776, Л-777, Л-778, Л-779, Л-780, Л-781, Л-782, Л-783, Л-784, Л-785, Л-786, Л-787, Л-788, Л-789, Л-790, Л-791, Л-792, Л-793, Л-794, Л-795, Л-796, Л-797, Л-798, Л-799, Л-800, Л-801, Л-802, Л-803, Л-804, Л-805, Л-806, Л-807, Л-808, Л-809, Л-810, Л-811, Л-812, Л-813, Л-814, Л-815, Л-816, Л-817, Л-818, Л-819, Л-820, Л-821, Л-822, Л-823, Л-824, Л-825, Л-826, Л-827, Л-828, Л-829, Л-830, Л-831, Л-832, Л-833, Л-834, Л-835, Л-836, Л-837, Л-838, Л-839, Л-840, Л-841, Л-842, Л-843, Л-844, Л-845, Л-846, Л-847, Л-848, Л-849, Л-850, Л-851, Л-852, Л-853, Л-854, Л-855, Л-856, Л-857, Л-858, Л-859, Л-860, Л-861, Л-862, Л-863, Л-864, Л-865, Л-866, Л-867, Л-868, Л-869, Л-870, Л-871, Л-872, Л-873, Л-874, Л-875, Л-876, Л-877, Л-878, Л-879, Л-880, Л-881, Л-882, Л-883, Л-884, Л-885, Л-886, Л-887, Л-888, Л-889, Л-890, Л-891, Л-892, Л-893, Л-894, Л-895, Л-896, Л-897, Л-898, Л-899, Л-900, Л-901, Л-902, Л-903, Л-904, Л-905, Л-906, Л-907, Л-908, Л-909, Л-910, Л-911, Л-912, Л-913, Л-914, Л-915, Л-916, Л-917, Л-918, Л-919, Л-920, Л-921, Л-922, Л-923, Л-924, Л-925, Л-926, Л-927, Л-928, Л-929, Л-930, Л-931, Л-932, Л-933, Л-934, Л-935, Л-936, Л-937, Л-938, Л-939, Л-940, Л-941, Л-942, Л-943, Л-944, Л-945, Л-946, Л-947, Л-948, Л-949, Л-950, Л-951, Л-952, Л-953, Л-954, Л-955, Л-956, Л-957, Л-958, Л-959, Л-960, Л-961, Л-962, Л-963, Л-964, Л-965, Л-966, Л-967, Л-968, Л-969, Л-970, Л-971, Л-972, Л-973, Л-974, Л-975, Л-976, Л-977, Л-978, Л-979, Л-980, Л-981, Л-982, Л-983, Л-984, Л-985, Л-986, Л-987, Л-988, Л-989, Л-990, Л-991, Л-992, Л-993, Л-994, Л-995, Л-996, Л-997, Л-998, Л-999, Л-1000, Л-1001, Л-1002, Л-1003, Л-1004, Л-1005, Л-1006, Л-1007, Л-1008, Л-1009, Л-1010, Л-1011, Л-1012, Л-1013, Л-1014, Л-1015, Л-1016, Л-1017, Л-1018, Л-1019, Л-1020, Л-1021, Л-1022, Л-1023, Л-1024, Л-1025, Л-1026, Л-1027, Л-1028, Л-1029, Л-1030, Л-1031, Л-1032, Л-1033, Л-1034, Л-1035, Л-1036, Л-1037, Л-1038, Л-1039, Л-1040, Л-1041, Л-1042, Л-1043, Л-1044, Л-1045, Л-1046, Л-1047, Л-1048, Л-1049, Л-1050, Л-1051, Л-1052, Л-1053, Л-1054, Л-1055, Л-1056, Л-1057, Л-1058, Л-1059, Л-1060, Л-1061, Л-1062, Л-1063, Л-1064, Л-1065, Л-1066, Л-1067, Л-1068, Л-1069, Л-1070, Л-1071, Л-1072, Л-1073, Л-1074, Л-1075, Л-1076, Л-1077, Л-1078, Л-1079, Л-1080, Л-1081, Л-1082, Л-1083, Л-1084, Л-1085, Л-1086, Л-1087, Л-1088, Л-1089, Л-1090, Л-1091, Л-1092, Л-1093, Л-1094, Л-1095, Л-1096, Л-1097, Л-1098, Л-1099, Л-1100, Л-1101, Л-1102, Л-1103, Л-1104, Л-1105, Л-1106, Л-1107, Л-1108, Л-1109, Л-1110, Л-1111, Л-1112, Л-1113, Л-1114, Л-1115, Л-1116, Л-1117, Л-1118, Л-1119, Л-1120, Л-1121, Л-1122, Л-1123, Л-1124, Л-1125, Л-1126, Л-1127, Л-1128, Л-1129, Л-1130, Л-1131, Л-1132, Л-1133, Л-1134, Л-1135, Л-1136, Л-1137, Л-1138, Л-1139, Л-1140, Л-1141, Л-1142, Л-1143, Л-1144, Л-1145, Л-1146, Л-1147, Л-1148, Л-1149, Л-1150, Л-1151, Л-1152, Л-1153, Л-1154, Л-1155, Л-1156, Л-1157, Л-1158, Л-1159, Л-1160, Л-1161, Л-1162, Л-1163, Л-1164, Л-1165, Л-1166, Л-1167, Л-1168, Л-1169, Л-1170, Л-1171, Л-1172, Л-1173, Л-1174, Л-1175, Л-1176, Л-1177, Л-1178, Л-1179, Л-1180, Л-1181, Л-1182, Л-1183, Л-1184, Л-1185, Л-1186, Л-1187, Л-1188, Л-1189, Л-1190, Л-1191, Л-1192, Л-1193, Л-1194, Л-1195, Л-1196, Л-1197, Л-1198, Л-1199, Л-1200, Л-1201, Л-1202, Л-1203, Л-1204, Л-1205, Л-1206, Л-1207, Л-1208, Л-1209, Л-1210, Л-1211, Л-1212, Л-1213, Л-1214, Л-1215, Л-1216, Л-1217, Л-1218, Л-1219, Л-1220, Л-1221, Л-1222, Л-1223, Л-1224, Л-1225, Л-1226, Л-1227, Л-1228, Л-1229, Л-1230, Л-1231, Л-1232, Л-1233, Л-1234, Л-1235, Л-1236, Л-1237, Л-1238, Л-1239, Л-1240, Л-1241, Л-1242, Л-1243, Л-1244, Л-1245, Л-1246, Л-1247, Л-1248, Л-1249, Л-1250, Л-1251, Л-1252, Л-1253, Л-1254, Л-1255, Л-1256, Л-1257, Л-1258, Л-1259, Л-1260, Л-1261, Л-1262, Л-1263, Л-1264, Л-1265, Л-1266, Л-1267, Л-1268, Л-1269, Л-1270, Л-1271, Л-1272, Л-1273, Л-1274, Л-1275, Л-1276, Л-1277, Л-1278, Л-1279, Л-1280, Л-1281, Л-1282, Л-1283, Л-1284, Л-1285, Л-1286, Л-1287, Л-1288, Л-1289, Л-1290, Л-1291, Л-1292, Л-1293, Л-1294, Л-1295, Л-1296, Л-1297, Л-1298, Л-1299, Л-1300, Л-1301, Л-1302, Л-1303, Л-1304, Л-1305, Л-1306, Л-1307, Л-1308, Л-1309, Л-1310, Л-1311, Л-1312, Л-1313, Л-1314, Л-1315, Л-1316, Л-1317, Л-1318, Л-1319, Л-1320, Л-1321, Л-1322, Л-1323, Л-1324, Л-1325, Л-1326, Л-1327, Л-1328, Л-1329, Л-1330, Л-1331, Л-1332, Л-1333, Л-1334, Л-1335, Л-1336, Л-1337, Л-1338, Л-1339, Л-1340, Л-1341, Л-1342, Л-1343, Л-1344, Л-1345, Л-1346, Л-1347, Л-1348, Л-1349, Л-1350, Л-1351, Л-1352, Л-1353, Л-1354, Л-1355, Л-1356, Л-1357, Л-1358, Л-1359, Л-1360, Л-1361, Л-1362, Л-1363, Л-1364, Л-1365, Л-1366, Л-1367, Л-1368, Л-1369, Л-1370, Л-1371, Л-1372, Л-1373, Л-1374, Л-1375, Л-1376, Л-1377, Л-1378, Л-1379, Л-1380, Л-1381, Л-1382, Л-1383, Л-1384, Л-1385, Л-1386, Л-1387, Л-1388, Л-1389, Л-1390, Л-1391, Л-1392, Л-1393, Л-1394, Л-1395, Л-1396, Л-1397, Л-1398, Л-1399, Л-1400, Л-1401, Л-1402, Л-1403, Л-1404, Л-1405, Л-1406, Л-1407, Л-1408, Л-1409, Л-1410, Л-1411, Л-1412, Л-1413, Л-1414, Л-1415, Л-1416, Л-1417, Л-1418, Л-1419, Л-1420, Л-1421, Л-1422, Л-1423, Л-1424, Л-1425, Л-1426, Л-1427, Л-1428, Л-1429, Л-1430, Л-1431, Л-1432, Л-1433, Л-1434, Л-1435, Л-1436, Л-1437, Л-1438, Л-1439, Л-1440, Л-1441, Л-1442, Л-1443, Л-1444, Л-1445, Л-1446, Л-1447, Л-1448, Л-1449, Л-1450, Л-1451, Л-1452, Л-1453, Л-1454, Л-1455, Л-1456, Л-1457, Л-1458, Л-1459, Л-1460, Л-1461, Л-1462, Л-1463, Л-1464, Л-1465, Л-1466, Л-1467, Л-1468, Л-1469, Л-1470, Л-1471, Л-1472, Л-1473, Л-1474, Л-1475, Л-1476, Л-1477, Л-1478, Л-1479, Л-1480, Л-1481, Л-1482, Л-1483, Л-1484, Л-1485, Л-1486, Л-1487, Л-1488, Л-1489, Л-1490, Л-1491, Л-1492, Л-1493, Л-1494, Л-1495, Л-1496, Л-1497, Л-1498, Л-1499, Л-1500, Л-1501, Л-1502, Л-1503, Л-1504, Л-1505, Л-1506, Л-1507, Л-1508, Л-1509, Л-1510, Л-1511, Л-1512, Л-1513, Л-1514, Л-1515, Л-1516, Л-1517, Л-1518, Л-1519, Л-1520, Л-1521, Л-1522, Л-1523, Л-1524, Л-1525, Л-1526, Л-1527, Л-1528, Л-1529, Л-1530, Л-1531, Л-1532, Л-1533, Л-1534, Л-1535, Л-1536, Л-1537, Л-1538, Л-1539, Л-1540, Л-1541, Л-1542, Л-1543, Л-1544, Л-1545, Л-1546, Л-1547, Л-1548, Л-1549, Л-1550, Л-1551, Л-1552, Л-1553, Л-1554, Л-1555, Л-1556, Л-1557, Л-1558, Л-1559, Л-1560, Л-1561, Л-1562, Л-1563, Л-1564, Л-1565, Л-1566, Л-1567, Л-1568, Л-1569, Л-1570, Л-1571, Л-1572, Л-1573, Л-1574, Л-1575, Л-1576, Л-1577, Л-1578, Л-1579, Л-1580, Л-1581, Л-1582, Л-1583, Л-1584, Л-1585, Л-1586, Л-1587, Л-1588, Л-1589, Л-1590, Л-1591, Л-1592, Л-1593, Л-1594, Л-1595, Л-1596, Л-1597, Л-1598, Л-1599, Л-1600, Л-1601, Л-1602, Л-1603, Л-1604, Л-1605, Л-1606, Л-1607, Л-1608, Л-1609, Л-1610, Л-1611, Л-1612, Л-1613, Л-1614, Л-1615, Л-1616, Л-1617, Л-1618, Л-1619, Л-1620, Л-1621, Л-1622, Л-1623, Л-1624, Л-1625, Л-1626, Л-1627, Л-1628, Л-1629, Л-1630, Л-1631, Л-1632, Л-1633, Л-1634, Л-1635, Л-1636, Л-1637, Л-1638, Л-1639, Л-1640, Л-1641, Л-1642, Л-1643, Л-1644, Л-1645, Л-1646, Л-1647, Л-1648, Л-1649, Л-1650, Л-1651, Л-1652, Л-1653, Л-1654, Л-1655, Л-1656, Л-1657, Л-1658, Л-1659, Л-1660, Л-1661, Л-1662, Л-1663, Л-1664, Л-1665, Л-1666, Л-1667, Л-1668, Л-1669, Л-1670, Л-1671, Л-1672, Л-1673, Л-1674, Л-1675, Л-1676, Л-1677, Л-1678, Л-1679, Л-1680, Л-1681, Л-1682, Л-1683, Л-1684, Л-1685, Л-1686, Л-1687, Л-1688, Л-1689, Л-1690, Л-1691, Л-1692, Л-1693, Л-1694, Л-1695, Л-1696, Л-1697, Л-1698, Л-1699, Л-1700, Л-1701, Л-1702, Л-1703, Л-1704, Л-1705, Л-1706, Л-1707, Л-1708, Л-1709, Л-1710, Л-1711, Л-1712, Л-1713, Л-1714, Л-1715, Л-1716, Л-1717, Л-1718, Л-1719, Л-1720, Л-1721, Л-1722, Л-1723, Л-1724, Л-1725, Л-1726, Л-1727, Л-1728, Л-1729, Л-1730, Л-1731, Л-1732, Л-1733, Л-1734, Л-1735, Л-1736, Л-1737, Л-1738, Л-1739, Л-1740, Л-1741, Л-1742, Л-1743, Л-1744, Л-1745, Л-1746, Л-1747, Л-1748, Л-1749, Л-1750, Л-1751, Л-1752, Л-1753, Л-1754, Л-1755, Л-1756, Л-1757, Л-1758, Л-1759, Л-1760, Л-1761, Л-1762, Л-1763, Л-1764, Л-1765, Л-1766, Л-1767, Л-1768, Л-1769, Л-1770, Л-1771, Л-1772, Л-1773, Л-1774, Л-1775, Л-1776, Л-1777, Л-1778, Л-1779, Л-1780, Л-1781, Л-1782, Л-1783, Л-1784, Л-1785, Л-1786, Л-1787, Л-1788, Л-1789, Л-1790, Л-1791, Л-1792, Л-1793, Л-1794, Л-1795, Л-1796, Л-1797, Л-1798, Л-1799, Л-1800, Л-1801, Л-1802, Л-1803, Л-1804, Л-1805, Л-1806, Л-1807, Л-1808, Л-1809, Л-1810, Л-1811, Л-1812, Л-1813, Л-1814, Л-1815, Л-1816, Л-1817, Л-1818, Л-1819, Л-1820, Л-1821, Л-

времени. Ноотропными свойствами обладают также такие производные ГАМК, как аминалон, пантогам, оксибутират натрия и фенибут. Поэтому вполне очевидным и актуальным является поиск новых препаратов среди производных ГАМК, которые оказывали бы выраженное избирательное влияние на интегративные функции центральной нервной системы, обеспечивающие процессы обучения и памяти.

До последнего времени участие ГАМК-системы в процессах обучения и памяти пока еще мало изучено: противоречивы данные относительно направленности влияния ГАМК и ГАМК-позитивных веществ на память, не освещены вопросы участия тормозных структур головного мозга, основным медиатором которых является гамма-аминомасляная кислота, ГАМК-ергических нейронов в процессах формирования и воспроизведения следа памяти. Тем не менее имеющиеся в литературе данные о влиянии ГАМК на условно-рефлекторное поведение животных позволяют предполагать, что дальнейший направленный поиск среди производных ГАМК может привести к выявлению новых высокоактивных ноотропных средств.

В нашей лаборатории Е. Л. Ковалева (1984) изучала новые производные ГАМК, синтезированные на кафедре органической химии ЛГПИ имени А. И. Герцена (Ленинград) под руководством заслуженного деятеля науки РСФСР, профессора В. В. Перекалина. Среди изученных нами свыше 100 соединений — аналогов ГАМК из этой лаборатории были выбраны 7 веществ (Г. В. Ковалев, Е. Л. Ковалева, 1980). Выбор линейных аналогов ГАМК, ее метилового и бензилового эфиров (Л-29 и Л-41), а также вещества Л-44 обуславливался сходством их строения с ГАМК и ее фенильным производным фенибутом, психотропные свойства которых известны или частично были изучены. Рассматривались свойства циклических производных ГАМК, сходных наличием пирролидинового цикла с родоначальником ноотропных средств — пирацетамом: это вещества Л-49, Л-66 и близкое к ним по структуре вещество фепирон. Все изучаемые вещества за исключением пирацетама объединяет общее в строении их молекул — фенильный радикал в бета-положении линейной структуры ГАМК или соответственно этому положению при 4-м атоме углерода в циклической структуре ГАМК. Показано, что наличие фенильного радикала в структуре ГАМК повышает проницаемость ее производных через гематоэнцефалический барьер и усиливает их психотропные эффекты (И. А. Сытинский, 1977; Р. А. Хаунина, 1978).

Водные растворы веществ вводились внутривбрюшинно, при первичном фармакологическом изучении дозы веществ составляли 1/10 от их ЛД₅₀; ноотропные свойства веществ изучались в дозах, составляющих 1/10 и 1/100 от их ЛД₅₀ (однократное и многократ-

ное введение соответственно). Эта работа была выполнена на 800 белых беспородных мышах, 660 белых беспородных крысах, 24 крысах линии Вистар и 12 кроликах.

Для исследования ноотропной активности Е. Л. Ковалева использовала модели обучения животных в челночной камере (К. С. Раевский, А. Н. Харламов, 1980), в установке Жарвика и Коппа (модификация Р. И. Кругликова, 1976) и в водном лабиринте (Nootropil, 1977). В качестве амнезирующих факторов применялось многократное воздействие электрошока или однократное введение блокатора белкового синтеза циклогексимида.

Изучение спектра нейротропной активности веществ включало оценку поведенческой активности мышей в открытом поле, агрессивного поведения, электролевой чувствительности, температуры тела, мышечного тонуса, а также выживаемости животных в условиях гипоксии. Направленность нейротропного действия определялась по влиянию веществ на гексеналовый наркоз и групповую токсичность фенамина. Для фармакологического анализа действия изучаемых веществ на центральную нервную систему вводились тиосемикарбазид, пикротоксин, коразол, физостигмин, резерпин, этанол.

В электрофизиологических опытах изучалось влияние аналогов ГАМК на биоэлектрическую активность коры головного мозга, возбудимость гиппокампа и ретикулярной формации среднего мозга кроликов*.

Биохимическое изучение влияния веществ включало флуориметрический метод определения содержания ГАМК, норадреналина, дофамина и его метаболитов — гомованилиновой и диоксифенилуксусной кислоты, а также определение активности глутаматдегидрогеназы в головном мозге крыс**.

Следует подчеркнуть, что применяемые на нашей кафедре методы по изучению и поиску веществ с ноотропным действием в целом соответствуют требованиям, выработанным в 1983 году на Всесоюзном совещании «Современные методические подходы к экспериментальному изучению и фармакологической коррекции памяти» (Днепропетровск, 5—6 мая 1983 г.). Ряд методик нами в последнее время модернизирован.

Для сравнения ноотропного эффекта новых веществ мы исполь-

* Эти наблюдения и последующие аналогичные опыты с производными имидазобензимидазола были проведены в отделе фармакологии поведения и памяти ИЭМ АМН СССР (г. Ленинград). Выражаем глубокую признательность профессору Ю. С. Бородину и сотрудникам за оказанную помощь.

** Опыты были проведены на кафедре фармакологии Тартуского университета. Искренне благодарим профессора Л. Х. Алликметса и сотрудников за оказанную помощь.

зовали в опытах препарат «Ноотропил» бельгийской фирмы UCB. В дальнейшем изложении в данной главе он идет под более распространенным международным названием «Пирацетам».

Применение пирацетама в наших опытах в качестве эталонного ноотропного препарата было обусловлено тем, что в настоящее время имеется очень ограниченный выбор ноотропных средств с избирательным действием на процессы обучения и памяти. Среди производных или близких по структуре к ГАМК веществ наиболее эффективным и чаще применяемым ноотропом является пирацетам. Однако в обычных нейрофармакологических экспериментах ноотропная активность пирацетама не всегда отчетливо регистрируется. Являясь, как считают, средством нейрометаболического типа действия, пирацетам оказывает свое влияние через некоторый промежуток времени, отсроченно. Эту особенность пирацетама учитывают и при клиническом применении, курс лечения которым проводят в течение 3—6 месяцев. Для математической обработки результатов экспериментов на нашей кафедре использовались экспресс-методы определения ЛД₅₀ и ЕД₂₀ В. Б. Прозоровского (В. Б. Прозоровский и соавт., 1978, 1980), методы регрессионного и дисперсионного анализов, критерий Вилкоксона-Уитни-Манна и критерий Фишера (В. Е. Гублер, А. А. Генкин, 1973), критерий Стьюдента и критерий Смирнова-Колмогорова (Н. А. Плохинский, 1980).

Результаты нейрофармакологического изучения 7 новых производных ГАМК позволили выделить среди них вещества, улучшающие воспроизведение условной реакции пассивного избегания (УРПИ): это вещества Л-44 и Л-41. Вещество Л-66, фенибут и фепирон угнетали двигательную активность животных, снижали температуру тела и потенцировали гексеналовый наркоз. Вещества Л-29 и Л-49 оказывали возбуждающее действие, повышая температуру животных и их двигательную активность. Эти данные были позже подтверждены Л. К. Ряго, А. М. Жарковским и др. (1987), которые при изучении ноотропной активности вещества Л-49 показали, что по данным теста УРПИ это вещество несколько стимулирует когнитивные процессы у подопытных животных. Вещество Л-44 не оказывало влияния на двигательную активность, температуру животных и эффект гексенала. Таким образом, эксперименты показали, что исследованные вещества оказывают различное действие на центральную нервную систему, причем направленность их эффектов не зависит от линейной или циклической формы молекул этих веществ (табл. 8).

Возможно, что в проявлении нейротропных свойств той или иной направленности производных ГАМК имеет значение пространственная структура их молекул, чему придается в последнее время

Таблица 8

Нейротропные свойства производных ГАМК
в дозах 1/10 от ЛД₅₀ этих веществ

Вещество	Вос- про- изве- дение урпи	Спонтанная двигатель- ная ак- тивность		Рек- таль- ная тем- пера- тура	Изме- нение ЕД ₂₀ гексе- нала	Острая токсичность (ЛД ₅₀ , мг/кг, мыши, в/бр) и доверительный интервал (P<0,05)	
		гори- зон- таль- ная	вер- ти- каль- ная				
Л-29	0	(↑)	(↑)	↑	(↓)	320,0	(280,4±359,6)
Л-41	↑	0	0	0	↓	141,0	(117,0±248,8)
Л-44	↑	(↑)	(↑)	0	0	1640,0	(1112±2212)
Л-49	(↑)	↑	↑	0	(↓)	1030,0	(760±1338)
Л-66	(↑)	↓	↓	↓	(↓)	1223,0	(820,4±1770,4)
Фенибут	0	↓	↓	↓*	↓	932,0	(773,6±1103,6)
Фепирон	0	↓	↓	↓*	↓	355,0	(278,0±454,0)
Пирацетам	0	0*	0*	0*	0*	10000,0*	(собаки, в/в)
ГАМК						5000,0*	(мыши, в/бр)

Условные обозначения: УРПИ — условная реакция пассивного избегания
* — по данным литературы (Р. А. Хаунина, И. П. Лапин, 1965; М. Д. Машковский и соавт., 1977)

0 — нет эффекта

↑↓ — выраженное повышение или понижение значений соответствующих показателей

() — тенденция к изменению показателей

особое значение (И. А. Сытинский, А. Т. Солдатенков, 1979). По результатам первичного нейрофармакологического изучения новых производных ГАМК для дальнейших исследований ноотропной активности мы выбрали вещество Л-44. Вещества Л-29 и Л-41 в связи с их высокой токсичностью, а также вещество Л-66 в связи с особенностями спектра нейротропной активности в дальнейшем не изучались. В опытах по изучению ноотропной активности новых производных ГАМК были сопоставлены эффекты четырех веществ с различными психотропными свойствами: фенибута, фепирона, оказывающих тормозное влияние на функции центральной нервной системы; вещества Л-49 с его выраженным психомоторным компонентом действия и вещества Л-44, которое не обладало заметной активностью в каком-либо из видов предварительных нейрофармакологических испытаний. Изучение влияния веществ на условно-рефлекторную деятельность (тесты УРПИ и УРАИ) мы проводили в дозах, не угнетающих (но и не активирующих) двига-

Таблица 8

Активность (ЛД₅₀ мыши, в/бр)
критерий интервал
<0,05)

(280,4±359,6)
(117,0±248,8)
(1112±2212)
(760±1338)
(820,4±1770,4)
(773,6±1103,6)
(278,0±454,0)
0,0* (собаки, в/в)
0,0* (мыши, в/бр)

ивного избегания
(Р. А. Хаунина,
Д. Машковский

е или понижение зна-
х показателей
ю показателей

тенок, 1979). По-
ого изучения но-
едований ноотроп-
ества Л-29 и Л-41 в
ство Л-66 в связи с
и в дальнейшем не
активности новых
ты четырех веществ
енибут, фепирона,
центральной нерв-
ым психомоторным
ое не обладало за-
едварительных ней-
лияния веществ на
РПИ и УРАИ) мы-
тивирующих) двига-

тельную активность. Эксперименты с выработкой условной реакции активного избегания (УРАИ) у крыс в челночной камере показали, что введение фенибута, фепирона и вещества Л-49 не улучшало обучения. Выраженное улучшение результатов обучения наблюдалось под влиянием вещества Л-44; пирацетам в этих опытах оказывал слабое действие, то есть почти не влиял (все вещества вводили перед каждым сеансом обучения в течение 10 дней). Результаты проверки сохранения выработанного навыка через 2 месяца показали, что рефлекс избегания у животных, которым вводили вещество Л-44, сохранился в той же мере, что и у контрольных животных, которым вводили физиологический раствор, тогда как результаты в группе животных, получавших пирацетам, свидетельствовали, что скорость выработки УРАИ не меняется, а прочность сохранения следа памяти при проверке через 2 месяца улучшается, то есть происходит более прочное запоминание (Е. Kovaleva, G. Kovalev, 1985).

Сравнение динамики обучения крыс в водном лабиринте показывает, что под влиянием фенибута время поиска выхода из лабиринта не изменялось по сравнению с контролем, в отдельные сеансы обучения эти результаты были достоверно хуже. Вещество Л-49 и фепирон оказывали положительное влияние на динамику обучения животных. Вещество Л-44 в этих опытах оказывало наиболее выраженное ноотропное действие, превосходя по активности пирацетам. В опытах с применением электрошока перед обучением животных в водном лабиринте вещество Л-44 и пирацетам в одинаковой степени улучшали показатели выработки лабиринтного навыка, восстанавливая способность к обучению, нарушенному воздействием электрошока, до уровня результатов контрольных животных, не подвергавшихся действию электрошока (G. Kovalev, E. Kovaleva, 1986).

Проведенные эксперименты по изучению ноотропной активности вещества Л-44 показали, что это вещество оказывает более выраженное, чем пирацетам, положительное влияние на обучение и память животных в различных опытах (табл. 9).

Ноотропная активность изучаемого аналога ГАМК в сопоставимых с пирацетамом дозах была более высокой. Проведенные Е. Л. Ковалевой наблюдения показали, таким образом, что нет прямой зависимости между проявлением ноотропных свойств и направленностью психотропного действия производных ГАМК: психодепримирующее средство фенибут не влияло на выработку условных реакций пассивного и активного избегания и обучение животных в водном лабиринте. Фепирон, близкий к фенибуту по своему психодепримирующему действию, улучшал обучение животных в водном лабиринте, не влияя на выработку условных реакций. Подоб-

Таблица 9

Сопоставление психотропной и ноотропной
активности производных ГАМК
(по данным Е. Л. Ковалевой, 1984)

Вещество	Характер психотропного действия	Ноотропные эффекты		
		УРПИ	УРАИ	водный лабиринт
Фенибут	Транквилизирующее, седативное	0	(—)	(—)
Фепирон	Транквилизирующее, седативное	0	(+)	+
Вещество Л-49	Психомоторное, стимулирующее	(+)	(—)	+
Вещество Л-44	Слабое психостимулирующее	+	+	+
Пирацетам	Нет психостимулирующего и психодепримирующего	0	0	+

Условные обозначения: УРПИ — выработка условной реакции пассивного избегания

УРАИ — выработка условной реакции активного избегания

0 — нет эффекта

— — положительный эффект

— — отрицательный эффект

() — слабо выраженный эффект

ные ноотропные эффекты были выявлены в опытах с веществом Л-49, которое в противоположность фепирону оказывало выраженное психомоторное влияние. Ноотропным эффектам вещества Л-44, обнаруженным в экспериментах с использованием всех видов моделей обучения, сопутствует отсутствие какого-либо выраженного нейротропного действия.

Важным этапом в решении вопроса о возможном механизме ноотропного действия вещества Л-44 является изучение его влияния на обучение животных в условиях нарушения работы мозга посредством электрошока или блокированием синтеза белка циклогексимидом. Длительное 3-недельное применение электрошока, вызывающего судороги и связанные с ними гипоксические состояния, нарушает способность животных к обучению. Гипоксия мозга, как известно, характеризуется грубыми расстройствами энергетического баланса, нарушается нейромедиаторная функция моноаминов: снижается содержание норадреналина, дофамина, замедляется скорость их метаболизма (Э. Б. Арушанян, Ю. А. Белозерцев, 1979). После воздействия электрошока навык лабиринтной ориентировки у крыс вырабатывается медленнее, чем у интактных животных. Под влиянием вещества Л-44 и пирацетама способность к обучению у животных восстанавливалась. Следует отметить, что

электрошок вызывает уменьшение
клетках, что ведет к нарушению
нейроне — этим определяется
(Р. Ю. Ильиченко, 1972). Мис
ное влияние вещества Л-44 в н
шока может быть обусловлено
ветствующей активацией белко
гетических процессов в нервн
тельством, по-видимому, являе
экспериментах влияние веще
повышение кругооборота этого
щества Л-44 позволяет, вероят
минергической медиации, вызв

О возможном влиянии веще
ных клетках и его нейромета
центральную нервную систему
с применением циклогексимида
предварительное введение веще
ческое действие циклогексими
ГАМК также вносит определе
вещества Л-44, оказывая опти
шение тормозных и возбужде
ной системе в результате ус
ществляемого ГАМК-ергичес
ГАМК-ергической системы в
мало изучен, однако известно
тельство, вызывающее резкое
нейромедиаторов в структура
ний поведенческих реакций, в
плане можно считать благо
ния вещества Л-44 на холин
ние его на ГАМК-ергическую
умеренное, поскольку повыш
поведений.

Последующее изучение
влия вещества Л-44 подтверди
буждающего эффекта, что
опытах на кроликах, активаци
(«норковая» модификация м
усиление групповой токсично
мости мышечной в условиях г
вещества Л-44, вероятно, та
танной двигательной актив

электрoшок вызывает уменьшение содержания РНК в нервных клетках, что ведет к нарушению пополнения белковых запасов в нейроне — этим определяется нарушение процессов памяти (Р. Ю. Ильяченко, 1972; Michailovich et al., 1958). Положительное влияние вещества Л-44 в наших опытах с применением электрoшока может быть обусловлено ускорением синтеза РНК с соответствующей активацией белкового синтеза, оптимизацией энергетических процессов в нервных клетках. Немаловажным обстоятельством, по-видимому, является установленное в биохимических экспериментах влияние вещества Л-44 на метаболизм дофамина: повышение кругооборота этого нейромедиатора под действием вещества Л-44 позволяет, вероятно, восстановить нарушения дофаминергической медиации, вызванные электрoшоком.

О возможном влиянии вещества Л-44 на белковый синтез в нервных клетках и его нейрометаболическом механизме действия на центральную нервную систему свидетельствуют результаты опытов с применением циклогексимида, в которых было установлено, что предварительное введение вещества Л-44 предотвращает амнезическое действие циклогексимида. Возможно, повышение уровня ГАМК также вносит определенный вклад в психотропные эффекты вещества Л-44, оказывая оптимизирующее действие на взаимоотношение тормозных и возбуждательных процессов в центральной нервной системе в результате усиления тормозного контроля, осуществляемого ГАМК-ергическими нейронами. Вопрос о вкладе ГАМК-ергической системы в процессы памяти в настоящее время мало изучен, однако известно, что всякое синапсотропное вмешательство, вызывающее резкое снижение или повышение содержания нейромедиаторов в структурах мозга, является причиной нарушений поведенческих реакций, в том числе и ухудшения памяти. В этом плане можно считать благоприятным отсутствие прямого влияния вещества Л-44 на холин- и адренергические процессы, а влияние его на ГАМК-ергическую систему можно оценить как мягкое, умеренное, поскольку повышение уровня ГАМК не проявляется в поведении.

Последующее изучение особенностей нейротропного действия вещества Л-44 подтвердило наличие в его спектре слабого возбуждающего эффекта, что проявлялось в незначительном повышении возбудимости ретикулярной формации среднего мозга в опытах на кроликах, активации исследовательского поведения крыс («норковая» модификация метода открытого поля). Обнаруженное усиление групповой токсичности фенамина и понижение выживаемости мышей в условиях гипоксической гипоксии под влиянием вещества Л-44, вероятно, также определяется повышением спонтанной двигательной активности животных, обусловленным сти-

мулирующим действием этого вещества. Проведенные нашей со-
трудницей Т. Н. Щербаковой (1984) опыты с применением более
корректных моделей гипоксии (циркуляторная и «высотная» ги-
поксия, «подъем» животных на высоту 10000 м и более, асфиксия)
показали, что вещество Л-44, как и ряд других производных ГАМК,
оказывает умеренно выраженное антигипоксическое действие.
Для выявления возможного катехоламинергического компонента
в возбуждающем действии вещества Л-44 Е. Л. Ковалева выполни-
ла опыты на резерпинизированных мышах с изучением гипотер-
мического эффекта резерпина и наркотического эффекта этанола,
введенного одновременно с веществом Л-44 резерпинизированным
животным. Она обнаружила слабый антигипотермический эффект
вещества Л-44, исчезающий через час после его введения; «про-
буждающего» действия в опытах с этанолом вещество Л-44 не ока-
зывало. Результаты этих наблюдений свидетельствуют о возмож-
ном непрямом катехоламинергическом механизме возбуждающих
эффектов нового аналога ГАМК.

Биохимические исследования показали, что в стриатуме мозга
крыс под влиянием вещества Л-44 повышается содержание дофами-
на и его основного метаболита диоксифенилуксусной кислоты.
Вместе с тем было обнаружено повышение содержания ГАМК в
стриатуме. Подобное влияние оказывают близкие по структуре пре-
параты ГАМК — фенибут и баклофен (Л. Х. Алликметс и соавт.,
1979; Л. К. Ряго, 1982). Повышение содержания ГАМК в стриатуме
под влиянием вещества Л-44 не коррелировало с изменением ак-
тивности фермента синтеза ГАМК глутамат-декарбоксилазы. Воз-
можно, это повышение было обусловлено инактивацией фермента
катаболизма ГАМК — ГАМК-трансаминазы. Этот факт был ус-
тановлен в опытах, проведенных на нашей кафедре В. А. Сажиным и
И. Н. Тюренковым (1986), которые обнаружили, что эффект инак-
тивации ГАМК-трансаминазы усиливается с повышением дозы ве-
щества Л-44.

Можно предполагать, что вещество Л-44 модулировало обмен до-
фамина не прямо, а косвенно, через накопление ГАМК. Известно,
что нейроны, в которых медиатором является ГАМК, участвуют в
регуляции активности дофаминергических нейронов в нигростриат-
ной системе. Эта регуляция осуществляется по механизму обратной
связи (Waddington, Cross, 1978). ГАМК оказывает угнетающее
влияние на дофаминергическую систему (Waldmeier, Maitre, 1978).
Блокада дофаминергических рецепторов сопровождается повы-
шением метаболизма дофамина. Этот процесс рассматривается
как ответная компенсаторная реакция (Carlsson, Lindquist,
1963).

О повышении метаболизма дофамина в наших опытах свиде-

тельствовало только повыше-
ной кислоты. Уровень другого
линовой кислоты не только не
снижался.

Как известно, инактивация
происходит под влиянием спец-
тил-трансферазы (КОМТ) с о-
лоты. Частично инактивация п-
оксидазы (МАО), локализован-
не; кроме того, дофамин, попад-
кого нейрона в результате обра-
сифенилуксусную кислоту та-
(М. Д. Машковский и соавт., 19-
основу схему путей инактиваци-
нальное образование гомован-
кругооборота дофамина долж-
менном повышении уровня эти-
рованное в наших опытах сни-
лоты, как мы считаем, может
ного захвата дофамина. Возмо-
вание фермента КОМТ под в-
деталей этих биохимических
проверки. Психостимулирующ-
го обусловлен реципрокными
фамина в нигростриатных об-
низацию двигательных реакций
для проявления ноотропных э-
приятным фактом является от-
диаторов в лимбических стр-
чем стриатум, вовлечены в пр-
Таким образом, можно д-
непрямое влияние на систему
посредством активирующего
нергические нейроны по при-
В лимбических структурах
не наблюдалось, что расце-
ствующий фактор для прояв-
ва — известно, что лимбичес-
процессах обучения и памяти
1982). Эксперименты с введе-
на, стимулятора центрального
Л-44 не усиливает токсическ-
ществ, что может свидетельс-

тельствовало только повышение содержания диоксифенилуксусной кислоты. Уровень другого метаболита дофамина — гомованилиновой кислоты не только не повышался, но, напротив, достоверно снижался.

Как известно, инактивация дофамина в синаптической щели происходит под влиянием специфического фермента катехол-о-метил-трансферазы (КОМТ) с образованием гомованилиновой кислоты. Частично инактивация происходит при участии моноаминоксидазы (МАО), локализованной на постсинаптической мембране; кроме того, дофамин, попадающий в цитоплазму пресинаптического нейрона в результате обратного захвата, превращается в диоксифенилуксусную кислоту также при участии фермента МАО (М. Д. Машковский и соавт., 1983). Таким образом, если принять за основу схему путей инактивации дофамина, то есть внутринейрональное образование гомованилиновой кислоты, то повышение кругооборота дофамина должно было бы выразиться в одновременном повышении уровня этих двух его метаболитов. Зарегистрированное в наших опытах снижение уровня гомованилиновой кислоты, как мы считаем, может быть обусловлено усилением обратного захвата дофамина. Возможно также специфическое ингибирование фермента КОМТ под влиянием вещества Л-44. Выявление деталей этих биохимических изменений требует дополнительной проверки. Психостимулирующий эффект вещества Л-44 скорее всего обусловлен реципрокными взаимоотношениями ГАМК и дофамина в нигростриатных образованиях, ответственных за организацию двигательных реакций в поведении животных. Вместе с тем для проявления ноотропных эффектов вещества Л-44 более благоприятным фактом является отсутствие влияния на уровень нейромедиаторов в лимбических структурах, которые в большей степени, чем стриатум, вовлечены в процессы памяти и обучения.

Таким образом, можно думать, что вещество Л-44 оказывает не прямое влияние на систему дофамина, повышая его кругооборот посредством активирующего влияния системы ГАМК на дофаминергические нейроны по принципу обратной связи.

В лимбических структурах изменений уровня нейромедиаторов не наблюдалось, что расценивается как благоприятный сопутствующий фактор для проявления ноотропной активности вещества — известно, что лимбические структуры играют важную роль в процессах обучения и памяти (Ю. С. Бородкин, Ю. В. Зайцев, 1982). Эксперименты с введением тиосемикарбазида и пикротоксина, стимулятора центральной нервной системы коразола и антихолинэстеразного средства физостигмина показали, что вещество Л-44 не усиливает токсических и судорожных эффектов этих веществ, что может свидетельствовать об отсутствии у вещества Л-44

выраженной стимулирующей или депримирующей активности и об относительном «невмешательстве» этого вещества в холинергическую и ГАМК-ергическую медиацию. Вещество Л-44 не оказывало влияния на вегетативные реакции животных: температуру тела, мышечный тонус, болевую чувствительность, а также не изменяло агрессивного поведения животных (табл. 10).

Сопоставление результатов нейрофармакологических, электрофизиологических и биохимических опытов позволяет прийти к выводу о том, что вещество Л-44, оказывая избирательное положительное влияние на процессы обучения и памяти, в то же время не нарушает нейромедиацию в центральной нервной системе, не изменяет биоэлектрическую активность основных структур головного мозга, ответственных за процессы памяти, не изменяет также вегетативных реакций животных и их поведение.

Полученные в нашей лаборатории данные показали, что в опытах с использованием различных моделей обучения животных вещество Л-44 оказывает более выраженное ноотропное действие, чем пирацетам (табл. 11). Выбор пирацетама в качестве эталонного средства был обусловлен тем, что он является родоначальником класса ноотропов и наиболее часто применяется в клинике; по химической структуре пирацетам — циклический аналог ГАМК. Сопоставление ноотропной активности вещества Л-44 и пирацетама проводилось в дозах, составляющих 1/100 и 1/10 от их ЛД₅₀ (многократное и однократное введение соответственно), то есть ноотропный эффект вещества Л-44 оказывало в дозах 10 и 100 мг/кг, а пирацетам в дозах 100 и 1000 мг/кг. Таким образом, вещество Л-44 по ноотропной активности превосходило пирацетам, поскольку оно в дозах, меньших, чем пирацетам, оказывало более выраженное ноотропное действие.

Результаты изучения спектра нейротропной активности вещества Л-44 свидетельствуют об избирательности его действия на интегративные функции мозга. Наряду со специфическим влиянием вещества Л-44 на метаболизм нервной ткани можно думать об опосредованном его воздействии на различные звенья процессов, лежащих в основе обучения и запоминания. В частности, улучшение результатов обучения животных в опытах с использованием отрицательного электроболевого подкрепления в челночной камере или неадекватных условий водного лабиринта может быть следствием антифобического действия вещества Л-44, предполагаемого по результатам опытов в «норковой» модели открытого поля. Улучшение формирования следа памяти может происходить в результате его слабого психостимулирующего воздействия на поведение животных. Облегчение выработки условных рефлексов происходит при умеренном возбуждении ретикулярной формации (Р. Ю. Илью-

Спонтанная двигательная активность
Исследовательская активность
Эмоциональное реагирование
Температура тела
Мышечный тонус
Болевая чувствительность
Агрессивное поведение
Гипоксический эффект в гермо
Биоэлектрическая активность к
Возбудимость гиппокампа (1)
и ретикулярной формации (2)
Наркотическое действие гексен
Токсический эффект физостигм
Токсическое действие судорож
коразола (1), тиосемикарбазид
Групповая токсичность фенами
Гипотермический эффект резе
Совместное действие этанола и
Содержание медиаторов в стри
и лимбических структурах (2)
— ГАМК
— дофамин
— норадреналин

Условные обозначения:

ченков, 1972; Ю. С. Боро
под влиянием вещества
мацию, улучшается кон
Наши сотрудники И.
что вещество Л-44 ока
пертензивное действие и
дистые эффекты также
сов обучения и памяти;
при лечении нарушений
ных гипотоническими
ческие заболевания, ве
раста, осложнения нейр
Таким образом, в рез

Таблица 10

Нейротропная активность вещества Л-44 (100 мг/кг)

Показатели различных видов нейротропной активности	Эффект
Спонтанная двигательная активность	(↑)
Исследовательская активность	↑
Эмоциональное реагирование в «открытом поле»	↓
Температура тела	0
Мышечный тонус	0
Болевая чувствительность	0
Агрессивное поведение	0
Гипоксический эффект в гермокамере	(↑)
Биоэлектрическая активность коры головного мозга	■
Возбудимость гиппокампа (1)	0 (↑)
и ретикулярной формации (2)	0
Наркотическое действие гексенала	0
Токсический эффект физостигмина	0
Токсическое действие судорожных средств:	
коразола (1), тиосемикарбазида (2), пикротоксина (3)	0 0 0
Групповая токсичность фенамина	↓
Гипотермический эффект резерпина	(↓)
Совместное действие этанола и резерпина	0
Содержание медиаторов в стриатуме (1)	
■ лимбических структурах (2):	
— ГАМК	↑ 0
— дофамин	(↑) 0
— норадреналин	0 0

Условные обозначения: 0 — нет эффекта;
 ↑ — стимулирующий эффект
 ↓ — депримирующий эффект
 () — слабовыраженный эффект

ченков, 1972; Ю. С. Бородкин, Ю. В. Зайцев, 1982); возможно, что под влиянием вещества Л-44, активирующего ретикулярную форму, улучшается консолидация следа памяти.

Наши сотрудники И. Н. Тюренков и Т. Н. Щербакова установили, что вещество Л-44 оказывает умеренное непродолжительное гипертензивное действие и улучшает кровоснабжение мозга. Эти сосудистые эффекты также могут обуславливать улучшение процессов обучения и памяти; кроме того, они могут оказаться полезными при лечении нарушений высшей нервной деятельности, осложненных гипотоническими состояниями (посттравматические, хронические заболевания, вегетососудистые дистонии старческого возраста, осложнения нейролептической терапии).

Таким образом, в результате изучения психотропной активности

Таблица 11

Сопоставление ноотропной активности
вещества Л-44 и пирацетама

Показатели ноотропной активности в различных опытах	Результаты	
	Вещество Л-44	Пирацетам
Формирование условной реакции пассивного избегания при однократном отрицательном подкреплении	+	(+)
Воспроизведение условной реакции пассивного избегания через сутки	++	—
Выработка условной реакции активного избегания в течение 10 суток	++	—
Воспроизведение условной реакции активного избегания через 2 месяца	—	+
Обучение в водном лабиринте	++	+
Обучение в водном лабиринте после воздействия электрошока	+	+

Условные обозначения: — — отсутствие эффекта

+ — умеренное улучшение выработки навыка

++ — выраженное улучшение выработки навыка

(+) — тенденция к улучшению выработки навыка

новых производных ГАМК в нашей лаборатории было выявлено вещество Л-44, под влиянием которого улучшаются процессы обучения и памяти в эксперименте у животных. Ноотропная активность вещества Л-44 (100 мг/кг однократное и 10 мг/кг многократное введение) была более выраженной по сравнению с ноотропным действием пирацетама (1000 и 100 мг/кг соответственно). С учетом всех выявленных особенностей спектра нейротропного действия вещество Л-44 может быть отнесено к потенциальным ноотропным средствам. На это вещество нами получено авторское свидетельство СССР и патенты Франции и Швейцарии. Ноотропные свойства, кроме вещества Л-44, присущи и таким аналогам ГАМК, как вещество Л-49 и фепирон (Е. Л. Ковалева, 1984).

Проблема фармакологической коррекции стресса особую актуальность приобрела в последнее время. Многообразие экстремальных ситуаций, сложное взаимодействие специфического и неспецифического компонентов адаптации требуют дифференцированного подхода в применении препаратов, оказывающих стресс-регулирующее действие, делают необходимой детализацию их эффектов (В. М. Виноградов, Ю. Г. Бобков, 1986). Значительные достижения в фармакологической коррекции стресса обусловлены применением транквилизаторов и ноотропных препаратов. К ним могут быть отнесены такие вещества, как транквилизатор феназепам, а также ноотропы пирацетам, фенибут и соединения Л-44,

РУ-244 (о двух последних пр
Есть основания полагать, что
зан с ГАМК-ергической систе
соединение Л-44 являются
(Г. В. Ковалев, О. В. Остров
ствует с ГАМК-бензодиазепин
В. Л. Георгиев, 1986).

В нашей лаборатории О. В.
тельное изучение и детализаци
типа крыс и вида экстремаль
активности 5 указанных веще

Эксперименты были выпол
Чтобы исключить влияние цир
проводились с 9 до 11 часов ут
вотных проводили в тесте

(Н. А. Бондаренко, 1980). Кр
экстраполяционную задачу, б
кому типу, тогда как крысы, р
2-го поведенческого типа. Для

вали экстремальные ситуации
ческий стресс) — фиксация жи
ного отделов в специальных с
но повторяющимися световым

ликова, 1984). Ситуация 2 (ги
ный непрерывный бег крыс в
барабане (Webb, Agnew, 1962
воздействия изучали поведени

ных помещали в центральный
ровали — латентный период
квадрата, горизонтальный пе
и в тесте экстраполяционного

него оценивали способностей
(С. Л. Шелехов, А. В. Вальд
выраженности соматических п
тимуса, селезенки, надпочечни
состояние слизистой оболочки

и поведенческих показателей
оценивали интенсивность стр
мобилизации вызывает у крыс
ции и характеризуется у угнет
вотных и снижением у них м
гипо- и гиперкинетических во
явные проявления истощения:
инволюция тимуса и селезенки

ПУ-244 (о двух последних приводятся материалы в данной главе). Есть основания полагать, что механизм действия этих веществ связан с ГАМК-ергической системой, так как пирацетам, фенибут и соединение Л-44 являются структурными аналогами ГАМК (Г. В. Ковалев, О. В. Островский, 1987), а феназепам взаимодействует с ГАМК-бензодиазепиновыми рецепторами (К. С. Раевский, В. Л. Георгиев, 1986).

В нашей лаборатории О. В. Островский (1987) провел сравнительное изучение и детализацию (в зависимости от поведенческого типа крыс и вида экстремального воздействия) антистрессорной активности 5 указанных веществ.

Эксперименты были выполнены на 420 белых крысах-самцах. Чтобы исключить влияние циркадных ритмов, опыты с животными проводились с 9 до 11 часов утра. Предварительную типизацию животных проводили в тесте экстраполяционного избавления (Н. А. Бондаренко, 1980). Крысы, в течение 2 мин не решившие экстраполяционную задачу, были отнесены к первому поведенческому типу, тогда как крысы, решившие эту задачу, вошли в группу 2-го поведенческого типа. Для моделирования стресса у крыс создавали экстремальные ситуации 2 типов. Ситуация 1 (гипокинетический стресс) — фиксация животных в области шейного и поясничного отделов в специальных станках, сочетающаяся с беспорядочно повторяющимися световыми и звуковыми сигналами (Л. А. Маликова, 1984). Ситуация 2 (гиперкинетический стресс) — длительный непрерывный бег крыс в медленно (3 об/мин) вращающемся барабане (Webb, Agnew, 1962). После прекращения стрессорного воздействия изучали поведение крыс в «открытом поле» (животных помещали в центральный квадрат и на протяжении 2 мин фиксировали — латентный период пересечения границ центрального квадрата, горизонтальную, вертикальную и поисковую активность) и в тесте экстраполяционного избавления, по результатам последнего оценивали способность крыс к целенаправленным действиям (С. Л. Шелехов, А. В. Вальдман, 1984). Кроме того, для оценки выраженности соматических проявлений стресса определяли массу тимуса, селезенки, надпочечников, содержание холестерина в них и состояние слизистой оболочки желудка. Изменения соматических и поведенческих показателей выражали в баллах, по сумме которых оценивали интенсивность стресса. Оказалось, что одночасовая иммобилизация вызывает у крыс развитие стадии тревоги стресс-реакции и характеризуется угнетением поведенческой активности животных и снижением у них массы надпочечников. При 48-часовых гипо- и гиперкинетических воздействиях у крыс были обнаружены явные проявления истощения: угнетение поведенческой активности, инволюция тимуса и селезенки, гипертрофия надпочечников и сни-

жение уровня холестерина в них, появление язв на слизистой оболочке желудка.

Исследуемые вещества вводили крысам внутривенно за 1 час до начала стресса и каждые 6 часов с 12-часовым ночным перерывом при продолжительном эксперименте. Стресс-регулирующие дозы веществ были выбраны по результатам их первичного фармакологического изучения на нашей кафедре и по литературным данным. Антистрессорный эффект изучаемого вещества оценивали в баллах (от 0 до 5) как разность между интенсивностью стресса в группе активного контроля и интенсивностью стресса в группе «стресс + вещество» (табл. 12).

Полученные экспериментальные данные были статистически обработаны на ЭВМ ЕС-1020 с применением параметрических и непараметрических методов (Н. В. Глотов и соавт., 1982).

Проведенные опыты показали, что феназепам (1 мг/кг) при однократном введении снижает поведенческую активность интактных крыс в «открытом поле». При одночасовой иммобилизации он в 1,5 раза усиливал угнетение поведения, затруднял решение животными экстраполяционной задачи. Одновременно он предотвращал снижение массы надпочечников. Полученные результаты согласуются с предположением Л. А. Маликовой (1984) о том, что феназепам при одночасовой иммобилизации в результате психодепримирующего действия препятствует реализации стадии тревоги стресс-реакции. Вместе с тем ухудшение показателей высшей нервной деятельности надо рассматривать как поведенческую дезадаптацию (Ю. Д. Игнатов и соавт., 1982). При длительном введении феназепама было обнаружено увеличение количества поведенческих актов в «открытом поле» и некоторое улучшение целенаправленного поведения животных. Положительный эффект феназепама при 48-часовом гипокинетическом стрессе в основном объясняется сохранением поведенческой активности крыс и незначительным сокращением количества повреждений на слизистой оболочке желудка. Более благоприятное действие препарат оказывал на животных 1-го поведенческого типа. Феназепам у крыс в условиях 48-часового гиперкинетического воздействия вызывал усиление в 1,3 раза соматических проявлений стресса (особенно это было выражено у крыс 2-го поведенческого типа).

Фенибут (1 мг/кг), в отличие от феназепама как при однократном, так и при многократном введении не влиял на поведение интактных крыс. Препарат не оказывал антистрессорного влияния на них в условиях одно- и 48-часовой иммобилизации, тогда как при длительном гиперкинетическом воздействии отмечено отчетливое стресс-протективное действие фенибута, особенно выраженное у крыс 1-го поведенческого типа (табл. 12) и обусловленное

Антистрессорная

Вещества	Часы	
	I	II
Пирацетам	—	0
Соединение Л-44	0	—
Соединение РУ-244	0	—
Фенибут	—	—
Феназепам	—	—

Условные обозначения: + — эффект, 0 — эффект, — — эффект, I — эффект, II — эффект, III — эффект

основном ослаблением в 2,1 раз проявлений стресса. Неодинаковый эффект феназепама и фенибута, по-видимому, объясняется психодепримирующим действием феназепама и психостимулирующим действием фенибута. Если феназепам повышает психическую активность, способствуя психодепримирующему действию, то фенибут, наоборот, способствует психическому возбуждению. (О. Ostrovsky et al., 1985; Г. В. Успенский, 1983) позволяет предположить, что препараты будут оказывать различное влияние на выраженные стресс-реакции. Однако, несмотря на выраженный эффект Л-44 (Е. Л. Ковалева, 1984) и феназепама, не отмечено, чтобы препарат значительно отличалось от пирацетама. Пирацетам (фирмы УСКВ, Б. 50 мг/кг многократно) практически не влиял на поведение интактных крыс. Вместе с тем стресс-вызывающее действие (понижение поведенческой активности) и на 34% массы надпочечников, приводило к снижению в 48-часовых и на гиперкинетическом стрессе в 2,1—2,2 раза выражение стресса. При этом препарат препят-

Таблица 12

Антистрессорная активность изученных веществ

Вещества	Антистрессорная активность								
	1-й поведенческий тип			2-й поведенческий тип			объединенная (I и II типы) группа		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Пирацетам	+	+	+	+	+	0	+	+	+
Соединение Л-44	—	0	+	0	+	0	0	+	+
Соединение РУ-244	0	+	0	0	0	—	—	+	—
Фенибут	0	—	+	0	0	0	0	0	+
Феназепам	—	+	0	—	0	—	—	+	0

Условные обозначения: + — эффект вещества ≥ 4 баллам
 0 — эффект вещества равен от —4 до +4 баллов
 — — эффект вещества ≤ 4 баллам
 I — одночасовой гипокINETический стресс
 II — 48-часовой гипокINETический стресс
 III — 48-часовой гиперкинетический стресс

основном ослаблении в 2,1 раза интенсивности соматических проявлений стресса. Неодинаковый спектр антистрессорной активности феназепама и фенибута, по-видимому, объясняется различной степенью выраженности психодепримирующего действия препаратов. Если феназепам повышает пассивную резистентность, то фенибут, вероятно, способствует формированию активной адаптации (О. Ostrovsky et al., 1985; Г. В. Ковалев и соавт., 1987).

Успешное применение пирацетама как церебропротектора (А. И. Нисс, 1983) позволяет предположить, что и другие ноотропные вещества будут оказывать разнообразные защитные эффекты. Однако, несмотря на выраженные ноотропные свойства, соединение Л-44 (Е. Л. Ковалева, 1984) по антистрессорному действию значительно отличалось от пирацетама.

Пирацетам (фирмы UCB, Бельгия, 100 мг/кг однократно и 50 мг/кг многократно) практически не влиял на изучаемые показатели у интактных крыс. Вместе с этим препарат в 1,4 раза ослаблял стресс-вызванное угнетение поведения животных после одночасовой иммобилизации (пониженной оставалась только поисковая активность), приводил к снижению на 33% уровня холестерина в надпочечниках и на 34% массы селезенки. Пирацетам в условиях 48-часовых гипо- и гиперкинетических воздействий вызывал уменьшение в 2,1—2,2 раза выраженности соматических проявлений стресса. При этом препарат препятствовал уменьшению уровня хо-

лестерина в надпочечниках, что свидетельствует о сохранении их секреторной функции (О. Е. Кириллов, 1966). Характерно, что стресс-протективное действие пирацетама мало зависело от поведенческого типа животных (табл. 12).

Соединение Л-44 (50 мг/кг) у крыс, перенесших однократную иммобилизацию, наряду с улучшением способности к целенаправленным актам вызывало угнетение общей поведенческой активности в «открытом поле» и предотвращало стресс-вызванное снижение массы надпочечников. Выраженность проявлений 48-часового гипокинетического стресса под влиянием вещества Л-44 уменьшалась (в 1,2 раза) только у крыс 2-го поведенческого типа, тогда как при 48-часовом гиперкинетическом воздействии эффект соединения Л-44 был в основном обусловлен ослаблением в 1,4 раза соматических проявлений стресса у крыс 1-го поведенческого типа. Следует подчеркнуть, что соединение Л-44 не влияло или даже ухудшало целенаправленное поведение животных, перенесших длительное стрессирование.

Таким образом, пирацетам и соединение Л-44 значительно различаются по спектру антистрессорного действия (табл. 12). Если соединение Л-44 улучшало состояние животных только при однократной иммобилизации, то пирацетам был особенно эффективен при 48-часовом гипо- и гиперкинетическом стрессе. Несомненно ценным свойством соединения Л-44 является улучшение высшей нервной деятельности у животных, перенесших однократную иммобилизацию.

В отличие от них соединение РУ-244, обладающее выраженными ноотропными свойствами (см. ниже), в дозах 13 мг/кг однократно и 7 мг/кг многократно практически не оказывало антистрессорного действия. Оно, напротив, усиливало в 1,3 раза угнетение поведенческой активности крыс при однократной иммобилизации. Под влиянием вещества РУ-244 усиливались проявления 48-часового гиперкинетического стресса, и только у крыс 1-го поведенческого типа оно уменьшало в 1,4 раза выраженность соматических проявлений 48-часового гипокинетического стресса (табл. 12).

Полученные О. В. Островским (1987) данные показали, что пирацетам оказывает наиболее стабильное защитное действие при всех видах стресса на животных обоих поведенческих типов (табл. 12), тогда как вещество Л-44, фенибут и феназепам улучшают только отдельные показатели состояния «стрессированных» крыс при определенных экстремальных воздействиях (табл. 12). Можно полагать, что наблюдаемые различия в стресс-протективной активности этих 4 веществ обусловлены их неодинаковым первичным механизмом действия.

В последние годы все больше внимания привлекают конъюгаты и др.), являющиеся продуктами логически активными веществами психотропные эффекты.

В нашей лаборатории наряду с осуществлением поиска ноотропов новой кислоты и ГАМК является кандидатом химических наук В. М. Копелевичем и его группой.

Из имеющихся в нашем распоряжении лабораторных шифров «ВИК» а выбраны для изучения 3 соединения. Одно из них — ВИК-1 разрешено и психиатрии в качестве церебрального. Способность пиками метаболизм мозга были выявлены Мирзояном и сотрудниками в ИИ (Москва), затем подтверждены. Наличие у него потенциальны впервые клиницисты при расстройстве, хотя до этого в эксперименте к опыты были выполнены А. Г. Сах и 360 белых мышах. Психических производных N — никотин от 1 до 100 мг/кг. Исследовано (200—400 мг/кг), взятый для ноотропного препарата, вводились рах.

В результате проведенных исследования ВИК-1 и ВИК-6 в диапазоне (1/20 от ЛД₅₀) не влияют на температуру, электрокардиограмму, электроэнцефалограмму, электрофизиологическую систему животных. Вещество ВИК-68 в дозе 100 мг/кг (1/200 от ЛД₅₀) незначительно снижало у животных горизонтальную активность, ректальную температуру и электрокардиограмму. Данные, свидетельствующие о

В последние годы все большее внимание фармакологов и клиницистов привлекают конъюгаты медиаторных аминокислот (ГАМК и др.), являющиеся продуктами их взаимодействия с другими биологически активными веществами и оказывающие выраженные психотропные эффекты.

В нашей лаборатории наряду с другими группами веществ осуществляется поиск ноотропов среди новых производных никотиновой кислоты и ГАМК (никотиноил-ГАМК), синтезированных кандидатом химических наук, старшим научным сотрудником В. М. Копелевичем и его группой во ВНИВИ (г. Москва).

Из имеющихся в нашем распоряжении свыше 70 соединений с лабораторным шифром «ВИК» аспирантом А. Г. Вознесенским были выбраны для изучения 3 соединения: ВИК-1, ВИК-6 и ВИК-68. Одно из них — ВИК-1 разрешено для применения в неврологии и психиатрии в качестве церебропротектора под названием «пикамилон». Способность пикамилонa улучшать кровоснабжение и метаболизм мозга были выявлены и изучены профессором Р. С. Мирзояном и сотрудниками в Институте фармакологии АМН СССР (Москва), затем подтверждены С. А. Рожновой и соавт. (1988). Наличие у него потенциальных ноотропных свойств подметили впервые клиницисты при расширенных клинических испытаниях, хотя до этого в эксперименте как ноотроп пикамилон не изучался.

Опыты были выполнены А. Г. Вознесенским на 1285 белых крысах и 360 белых мышах. Психофармакологические эффекты трех новых производных N — никотиноил — ГАМК изучались в дозах от 1 до 100 мг/кг. Исследуемые вещества, а также пирацетам (200—400 мг/кг), взятый для сравнения в качестве эталонного ноотропного препарата, вводили внутривентриально в водных растворах.

В результате проведенных наблюдений выяснилось, что вещества ВИК-1 и ВИК-6 в диапазоне доз от 1 до 100 мг/кг, а также вещество ВИК-68 в дозах от 1 мг/кг (1/1000 от ЛД₅₀) до 50 мг/кг (1/20 от ЛД₅₀) не влияют на двигательную активность, ректальную температуру, электроболевую чувствительность и тонус мышечной системы животных. Вещество ВИК-1 в дозах 25 и 50 мг/кг (1/200 и 1/100 от ЛД₅₀) незначительно повышает у мышей ориентировочно-исследовательскую активность. Вещество ВИК-68, будучи наиболее токсичным среди изученных производных N — никотиноил — ГАМК, в дозе 100 мг/кг (1/10 от ЛД₅₀) достоверно снижало у животных горизонтальную и вертикальную двигательную активность, ректальную температуру, угнетало ориентировочно-исследовательское поведение, не влияя на тонус мышечной системы и электроболевую чувствительность.

Данные, свидетельствующие об отсутствии влияния трех новых

производных N — никотиноил — ГАМК в широком диапазоне доз на изученные поведенческие и вегетативные реакции, согласуются со сложившимися представлениями о нейротропных свойствах потенциальных ноотропов ■ подтверждают целесообразность последующего исследования специфического ноотропного действия таких соединений.

Для выявления веществ с ноотропной активностью в ряду производных N — никотиноил — ГАМК первоначально был использован метод выработки условной реакции пассивного избегания (УРПИ) у крыс в опытах с однократным отрицательным подкреплением. Вещества ВИК-1, ВИК-6, ВИК-68 в дозах 1/100 от ЛД₅₀ (опытные группы) или физраствор (контрольная группа) вводились внутривентрикулярно соответственно за 50 мин до выработки УРПИ, сразу после выработки УРПИ и за 50 мин до воспроизведения условного рефлекса.

Во всех опытах сохранение условного рефлекса оценивали через 24 часа после выработки с использованием показателя Δt —разнице времени пребывания в затемненном отсеке для данного животного до обучения и через одни сутки после обучения (Р. У. Островская, С. С. Трофимов, 1984).

Результаты изучения влияния новых производных N — никотиноил — ГАМК на выработку, сохранение и воспроизведение УРПИ, нарушенное спонтанным забыванием, позволили обратить внимание на вещество ВИК-1. Под влиянием этого вещества, вводимого ■ дозах 10 и 56 мг/кг за 50 мин до обучения, оптимизировался (облегчался) процесс запоминания. Это проявлялось в значительном улучшении основных показателей воспроизведения условной реакции пассивного избегания: латентный период первого захода ■ «опасный» темный отсек увеличивался, а время пребывания ■ нем ■ общее число заходов уменьшались. Показатель Δt опытной группы достоверно превышал соответствующий показатель контрольной группы, что экспериментально подтверждает ноотропные свойства вещества ВИК-1 ■ позволяет сделать предположение о преимущественном его влиянии на процесс консолидации памятного следа. Вещества ВИК-6 (30 мг/кг) ■ ВИК-68 (10 мг/кг) существенно не влияли на выработку, сохранение и воспроизведение навыка пассивного избегания. Однако изучение ноотропных свойств веществ на элементарной модели памяти (выработка условной реакции пассивного избегания), как известно, не гарантирует выявления веществ с ноотропными свойствами. Известно, что ноотропный препарат пирацетам не оказывает действия на выработку и сохранение условной реакции пассивного избегания (М. Д. Машковский и соавт., 1977). Вещества, положительно влияющие на результаты обучения в таких опытах, могут

тестирования воздействия на сохранение всех других сериях экспериментов. Об эффектах введения препарата за последние периоды пребывания

Результаты опытов по водных N — никотиноил — марном виде представлени

По способности устраивать электрошока, скополам ВИК-1 превосходит умеренно выведенный (30 мг/кг) лиганд.

Таким образом, препарат ГАМК — ноил

...зом, трем
...МК присуши не

быть отнесены к потенциальным ноотропам, тогда как в отношении веществ, не влияющих на выработку этой реакции, нельзя с уверенностью утверждать об отсутствии у них ноотропных свойств.

Одним из основных требований, предъявляемых к веществам с ноотропным типом действия, является наличие у них способности защищать мозг от повреждающих воздействий, вызывающих снижение познавательных и мнестических функций.

А. Г. Вознесенский изучил антиамнестическое действие трех новых производных N — никотиноил — ГАМК: ВИК-1 (10 и 40 мг/кг), ВИК-6 (30 и 80 мг/кг), ВИК-68 (10 и 40 мг/кг), пирacetama (400 мг/кг) и антигипоксанта гутимина (50 мг/кг) на модели амнезии УРПИ у крыс, вызванной транскорнеальным электроконвульсивным шоком (110 В, 50 Гц, 500 мс), скополамином (3 мг/кг), циклогексимидом (1,5 мг/кг) и гипобарической гипоксией (атмосферное давление 145 мм рт. ст., 5 мин). Скополамин и циклогексимид вводились внутрибрюшинно соответственно за 15 и 20 мин до выработки УРПИ. Электроконвульсивный шок и гипобарическую гипоксию применяли непосредственно после завершения обучения, а изучаемые вещества — за 50 мин до амнестического воздействия. В экспериментах с циклогексимидом тестирование сохранения УРПИ осуществлялось через 7 суток, во всех других сериях экспериментов — через 24 часа. В качестве контроля использовалось введение изотонического раствора хлорида натрия. Об эффектах препаратов судили по изменению латентного периода захода животных в затемненный отсек и времени их пребывания в этом отсеке.

Результаты опытов по антиамнестическому действию производных N — никотиноил — ГАМК, пирacetama и гутимина в суммарном виде представлены в табл. 13.

Из таблицы видно, что вещество ВИК-1 в дозе 40 мг/кг оказывает такое действие на всех 4 моделях амнезии, в том числе на тех, где два других производных N — никотиноил — ГАМК малоэффективны.

По способности устранять амнезию, вызванную применением электрошока, скополамина и гипобарической гипоксии, вещество ВИК-1 превосходит известный ноотропный препарат — пирacetam. Умеренно выраженный антиамнестический эффект веществ ВИК-6 (30 мг/кг), ВИК-68 (10 мг/кг) и гутимина (50 мг/кг) проявился лишь в устранении неблагоприятного действия на память соответственно скополамина, электроконвульсивного шока и гипобарической гипоксии.

Таким образом, трем изученным производным N — никотиноил — ГАМК присущи ноотроподобные свойства. Однако по ши-

Таблица 13

Влияние новых производных N — никотиноил — ГАМК,
пирацетама и гутимина на амнезию УРПИ,
вызванную различными повреждающими воздействиями у крыс

Вещество	Доза, мг/кг	Вид повреждающего воздействия			
		электро- шок	скопо- ламин 3 мг/кг	цикло- гексимид 1,5 мг/кг	гипобари- ческая гипоксия
ВИК-1	10	0	0	+	++
	40	++	+	+	++
ВИК-6	30	0	+	0	0
	80	0	0	0	0
ВИК-68	10	+	0	0	0
	40	0	0	0	0
Пирацетам	400	+	+	+	+
Гутимин	50	0	—	—	+

Условные обозначения: ++ — выраженный антиамнестический эффект
+ — умеренно выраженный антиамнестический эффект
0 — отсутствие эффекта
— — указанная доза не изучалась

роде ноотропного действия и глубине антиамнестического эффекта явным «лидером» является вещество ВИК-1.

Изучение антиамнестических эффектов производных N — никотиноил — ГАМК является важным этапом для решения вопроса о возможном механизме их ноотропного действия.

Как известно, электрошок вызывает уменьшение содержания РНК в нервных клетках. Это ведет к ухудшению пополнения белковых запасов в нейроне, чем и определяется нарушение процессов памяти (Р. Ю. Ильюченко, 1972; Michailovich et al., 1958). Кроме того, с судорогами, вызываемыми электрошоком, связано гипоксическое состояние тканей мозга. Гипоксия мозга, как известно, характеризуется нарушением энергетического баланса всех его структур. Положительное влияние вещества ВИК-1 на выработку УРПИ, нарушенную воздействием транскорнеального электрошока и гипобарической гипоксии, может быть обусловлено ускорением синтеза РНК с соответствующей активизацией белкового синтеза, оптимизацией энергетических процессов в нервных клетках. О возможном влиянии вещества ВИК-1 на белковый синтез в нервных клетках и его нейрометаболическом механизме действия на центральную нервную систему свидетельствуют результаты опытов с применением циклогексимида, в которых было показано, что пред-

варительное введение вещества ВИК-1 предотвращает амнестическое действие циклогексимида. Перечисленные механизмы могут также лежать в основе антиамнестического эффекта и вещества ВИК-68.

Данные о том, что вещества ВИК-1 и ВИК-6 препятствовали нарушению памяти, вызванному введением скополамина, позволяют предполагать их активизирующее влияние на холинергические структуры мозга.

Установлено, что вещества ВИК-1 (пикамилон) и ВИК-6 повышают устойчивость животных к циркуляторной гипоксии головного мозга. Препарат пикамилон начал успешно применяться в клинике в качестве средства, улучшающего мозговое кровообращение. Эти эффекты также могут обуславливать церебропротективные свойства изучаемых производных N — никотиноил — ГАМК.

Основными подходами, используемыми для выявления ноотропной активности веществ на экспериментальных моделях поведения, являются изучение их антиамнестического и противогипоксического эффектов. Однако до сих пор остается неясным вопрос о взаимосвязи этих эффектов и их прогностической значимости (Т. А. Воронина и соавт., 1987). Поэтому А. Г. Вознесенским было проведено изучение и сопоставление антиамнестических и противогипоксических свойств изучаемых веществ ВИК-1, ВИК-6, ВИК-68 и для сравнения пирацетама и антигипоксанта гутимина. Сведения об антиамнестическом действии этих 5 веществ приведены выше. Противогипоксические свойства изучались на модели острой гипобарической гипоксии («подъем на высоту» 12000 м со скоростью 60 м/с). Все исследуемые вещества вводились внутривенно за 50 мин до начала гипоксии.

В результате изучения противогипоксических свойств выяснилось, что наиболее активным является известный антигипоксанта гутимин (50 мг/кг). Противогипоксическое влияние оказывали также пирацетам (400 мг/кг) и соединение ВИК-68 (40 мг/кг), которое в этой дозе не вызывало антиамнестического действия. Вещество ВИК-6 (30 мг/кг) и обладающее выраженными антиамнестическими свойствами вещество ВИК-1 (40 мг/кг) в условиях гипобарической гипоксии как антигипоксанта не влияли.

Полученные результаты свидетельствуют о диссоциации антиамнестического и противогипоксического эффектов у изученных производных N — никотиноил — ГАМК и известного антигипоксанта гутимина. Таким образом, собственные и литературные данные не позволяют рассматривать модель гипобарической гипоксии в качестве прогностически значимой для оценки действия ноотропных средств.

Известно, что многие ноотропные препараты, являясь средствами нейрометаболического типа действия, оказывают свое влияние лишь при многократном введении в сравнительно высоких дозах через некоторый промежуток времени, отсроченно. Поэтому изучение ноотропного действия производных N — никотиноил — ГАМК было продолжено на более сложных моделях обучения, предполагающих хроническое введение этих веществ.

Результаты экспериментов с выработкой условной реакции активного избегания у крыс в челночной камере показали, что вещество ВИК-68 (5 мг/кг) не улучшало обучения.

Выраженное улучшение результатов обучения наблюдалось под влиянием вещества ВИК-1 (10 и 30 мг/кг). Вещество ВИК-6 (15 мг/кг) и пирацетам (200 мг/кг) в этих опытах оказывали слабое действие. Все вещества вводили перед каждым сеансом обучения в течение 10 дней. Результаты проверки сохранения выработанного навыка через 2 месяца показали, что рефлекс избегания у животных, которым вводили вещество ВИК-1, ВИК-6 и ВИК-68, сохранился в той же мере, что у контрольных животных, которым вводили физиологический раствор, тогда как результаты в группе животных, получавших пирацетам, свидетельствовали о более прочном запоминании активного избегания.

Дальнейшее изучение ноотропной активности производных N — никотиноил — ГАМК проводилось на модели обучения животных в водном лабиринте. Ежедневно в течение 5 дней белым крысам внутрибрюшинно вводились вещества ВИК-1 (30 мг/кг), ВИК-6 (15 мг/кг), ВИК-68 (5 мг/кг), пирацетам (200 мг/кг) в качестве препарата сравнения или физраствор попеременно до и после каждого сеанса обучения.

Сравнение динамики обучения крыс в водном лабиринте показывает, что под влиянием веществ ВИК-6 и ВИК-68 время поиска выхода из лабиринта и количество ошибочных заплывов не изменялось по сравнению с контролем. Вещество ВИК-1 оказывало выраженное положительное воздействие на выработку ориентировочного навыка. Под влиянием пирацетама обучение животных также ускорялось, однако в меньшей степени, чем в группе животных, получавших вещество ВИК-1 (Г. В. Ковалев и соавт., 1989).

В последнее время все большее значение придается испытаниям ноотропных веществ на моделях патологических состояний. В работе А. Г. Вознесенского для нарушения ориентировочного навыка в водном лабиринте животных после пятого сеанса обучения подвергали воздействию транскорнеального электрошока (110 В, 50 Гц, 500 мс). Последующие сеансы тестирования в лабиринте проводили соответственно через 15, 60 и 240 мин.

Было установлено, что на данной модели обучения в последую-

щей амнезии вещества
го действия, а пирацет
кими свойствами.

Вещество ВИК-1 о
и церебропротективное
нию ориентировочного
его восстановления по
водном лабиринте, пред
ного избегания аверсив
ными изменениями в эм
ри, 1981). Эффективнос
ния может быть следст
полагаемого по результ

Поэтому с целью угл
ного действия вещества
изученных производных
сенский воспользовался
обучением в радиальной
лабиринте с положитель
шей степени соответств
грызунов (крыс), отлич
представляет собой рас
кого и фармакологиче
О. В. Ашихмина, 1987)

Обучение крыс пров
1 раз в день в течение
ВИК-1 и пирацетама в
зах соответственно 10
Применяемая методика
ществ на процессы ф
ковременной» памяти.
цетама не влияло на о
те, в то время как вещ
тели как «долговремен

(Г. В. Ковалев и соавт.
Полученные данные
«когнитивным активато
1986), который также у
радиальном лабиринте,
ческих структур гиппо

Таким образом, по
оказалось эффективнее
вещество ВИК-1 в клин
ребропротектора, но и

шей амнезии вещества ВИК-6 и ВИК-68 не оказывали ноотропного действия, а пирацетам обладал умеренными антиамнестическими свойствами.

Вещество ВИК-1 оказывало выраженное антиамнестическое и церебропротективное действие, не только препятствуя нарушению ориентировочного навыка в лабиринте, но и ускоряя процесс его восстановления после воздействия электрошока. Обучение в водном лабиринте, представляющее собой частный случай активного избегания аверсивной ситуации, сопровождается значительными изменениями в эмоциональной сфере животных (Д. Дьюсбери, 1981). Эффективность вещества ВИК-1 на этих моделях обучения может быть следствием его антифобического действия, предполагаемого по результатам опытов в «открытом поле».

Поэтому с целью углубленного изучения особенностей ноотропного действия вещества ВИК-1 как наиболее активного из трех изученных производных N — никотиноил — ГАМК А. Г. Вознесенский воспользовался принципиально иной моделью обучения — обучением в радиальном лабиринте. Решение задач в радиальном лабиринте с положительным (пищевым) подкреплением в большей степени соответствует условиям естественной среды обитания грызунов (крыс), отличается иной эмоциональной модальностью и представляет собой распространенную модель для физиологического и фармакологического эксперимента (Е. А. Рябинская, О. В. Ашихмина, 1987).

Обучение крыс проводилось в 8-лучевом радиальном лабиринте 1 раз в день в течение 4 недель. Ежедневно растворы вещества ВИК-1 и пирацетама вводились внутрибрюшинно животным в дозах соответственно 10 и 200 мг/кг за один час до тестирования. Применяемая методика обучения позволила изучить влияние веществ на процессы формирования «долговременной» и «кратковременной» памяти. Оказалось, что ежедневное введение пирацетама не влияло на обучение животных в радиальном лабиринте, в то время как вещество ВИК-1 достоверно улучшало показатели как «долговременной», так и «кратковременной» памяти (Г. В. Ковалев и соавт., 1989).

Полученные данные указывают на сходство вещества ВИК-1 с «когнитивным активатором» — прамирацетамом (Murray, Fibiger, 1986), который также улучшал пространственную память у крыс в радиальном лабиринте, возможно, за счет стимуляции холинергических структур гиппокампа.

Таким образом, по всем проведенным тестам вещество ВИК-1 оказалось эффективнее пирацетама, что позволяет рекомендовать вещество ВИК-1 в клиническую практику не только в качестве церебропротектора, но и как перспективный ноотроп.

С целью углубленного изучения спектра психо- и нейротропной активности вещества ВИК-1 А. Г. Вознесенский провел электрофизиологический и поведенческий анализ влияния ВИК-1 на процесс обучения и амнезию УРПИ в условиях 24-часовой депривации парадоксальной фазы сна (ПФС)*.

Эксперименты проводились на белых беспородных крысах-самцах с хронически вживленными электродами. Исследовалась биоэлектрическая активность сенсомоторной области коры и дорзального гиппокампа, а также миограмма шейных мышц. Оценивались длительность засыпания, продолжительность эпизодов бодрствования и двух фаз сна: быстроволнового (ПФС) и медленноволнового (МС), и также число циклов сна. Во время бодрствования и ПФС проводили спектральный анализ ЭЭГ. Обучение животных проводили по методике УРПИ в модификации Bugeš и соавт. (1979). Депривация ПФС проводилась по методу Juvet (1967). Вещество ВИК-1 (пикамилон) в дозе 10 мг/кг или физраствор вводили внутрибрюшинно за 40 мин до обучения.

Выяснилось, что вещество ВИК-1 (пикамилон) в изученной дозе улучшает обучение животных, не подвергшихся депривации, и снимает дефицит воспроизведения, вызванный депривацией ПФС.

Вещество ВИК-1 в дозе 10 мг/кг не изменяло структуру сна в норме и не восстанавливало структуру сна, нарушенную депривацией ПФС, но приводило к заметной нормализации электрической активности изучаемых структур мозга: в электрограммах дорзального гиппокампа отмечается нормальное чередование обоих компонентов тета-ритма (тонического и фазического), при этом тета-ритм регистрируется и в электрокортикограммах.

Полученные А. Г. Вознесенским результаты свидетельствуют о том, что пикамилон оказывает нормализующее действие на поведение и электрофизиологические параметры в условиях депривации ПФС. Он показал, что дефицит воспроизведения УРПИ, вызванный депривацией ПФС, коррелировал не только с удлинением периода бодрствования, сокращением продолжительности ПФС и МС, но и с исчезновением характерного для ПФС фазического компонента тета-ритма в гиппокампе. Угнетение тета-ритма, вероятно, имеет прямую связь с нарушением навыка УРПИ, так как наличие его обоих компонентов отражает оптимальный уровень активации структур мозга, необходимый для обучения и воспроизведения. По мнению П. В. Симонова (1987), тета-ритм характерен для любых состояний, связанных не только с поисковым поведе-

* Эти опыты были выполнены в лаборатории психофармакологии Института фармакологии АМН СССР (г. Москва). Мы благодарим профессора Т. А. Воронину и ее сотрудников за помощь и содействие.

нием, но и с процессами извлечения информации из памяти. Наблюдаемое под влиянием пикамилаона распространение тета-ритма на кору отражает пространственную синхронизацию структур мозга в этом диапазоне частот, которая, по теории М. Н. Ливанова (1987), необходима для образования и упрочения условной связи.

Таким образом, в результате проведенных наблюдений у 3 новых производных N — никотиноил — ГАМК были выявлены ноотропные свойства.

Под влиянием вещества ВИК-1 (10 и 56 мг/кг однократное введение, 10 и 30 мг/кг многократное введение) улучшается выработка условных реакций активного и пассивного избегания и обучение крыс в водном и радиальном лабиринтах. Пикамилол (ВИК-1) оптимизирует память животных, нарушенную воздействием электроконвульсивного шока, гипобарической гипоксии, депривации парадоксальной фазы сна или применением циклогексимида и скополамина. При однократном введении в диапазоне доз от 5 до 80 мг/кг вещество ВИК-1 в дозе 40 мг/кг оказывало максимальное антиамнестическое действие.

Вещества ВИК-6 (30 мг/кг) и ВИК-68 (10 мг/кг) также препятствуют развитию амнезии, вызванной применением соответственно скополамина и электроконвульсивного шока. Вещество ВИК-6 при многократном введении в дозе 15 мг/кг ускоряло выработку условной реакции активного избегания.

Ноотропные свойства изученных производных N — никотиноил — ГАМК не коррелируют с их антигипоксическим действием.

Вещество ВИК-1 (пикамилол) по выраженности ноотропного действия превосходило в сопоставимых дозах два других изученных производных N — никотиноил — ГАМК и известный ноотропный препарат пирацетам.

Пикамилол облегчал процесс консолидации памятного следа, улучшая показатели как кратковременной, так и долговременной памяти. Предполагается, что ноотропные эффекты пикамилаона обусловлены его способностью улучшать церебральную гемодинамику, нейрометаболическим действием и активизирующим влиянием на холинергические структуры мозга.

Пикамилол в дозе 10 мг/кг в условиях депривации парадоксальной фазы сна не восстанавливал нарушенную структуру сна, но способствовал сохранению полноценного двухкомпонентного тета-ритма, усилению его фазического компонента, что, вероятно, является электрофизиологическим коррелятом ноотропного действия этого препарата.

Результаты проведенных наблюдений убеждают в целесообразности дальнейшего синтеза и фармакологического изучения производных N — никотиноил — ГАМК для выявления среди них но-

вых эффективных психотропных веществ, стимулирующих обучение и память.

В нашей лаборатории Д. Г. Ковалев (1989) изучал ноотропные свойства 8 новых конъюгатов медиаторных аминокислот, синтезированных в лаборатории, возглавляемой кандидатом химических наук М. Г. Плешаковым в НИИ лексредств (Купавна, Московской обл.). Опыты выполнялись на крысах на модели нарушения УРПИ после нанесения транскорнеального электрошока. Полученные данные об антиамнестическом действии этих конъюгатов нейроактивных аминокислот позволили выявить две закономерности. Во-первых, эти вещества оказывают антиамнестическое действие в дозах, которые в 5—10 раз меньше антиамнестических доз соответствующих аминокислоты и биологически активного носителя, вводимых порознь. Это позволяет предположить, что медиаторные аминокислоты, слабо проникающие через гемато-энцефалический барьер в нормальных условиях, в составе конъюгатов способны использовать системы активного транспорта биологически активных веществ и проникать в головной мозг. Во-вторых, N-конъюгаты дикарбоновых кислот (глутаминовой и аспарагиновой аминокислот) оказывают более выраженное антиамнестическое действие, чем N-конъюгаты монокрбоновых кислот (ГАМК и бета-аланин) с такой же углеродной цепочкой.

Как известно, аспарагиновая кислота играет важную метаболическую и медиаторную роль в организме человека и животных, в частности, является нейромедиатором и возбуждающим синапсах центральной нервной системы, участвует в биосинтезе белков, нуклеотидов, субстратов цикла Кребса и других биологически активных веществ. Однако существенным препятствием использования аминокислоты для коррекции медиаторной функции и метаболического состояния нейронов является низкая проницаемость гемато-энцефалического барьера для аспарагиновой кислоты (Bredbery, 1983).

Наши сотрудники В. А. Сажин, А. В. Яницкая и Т. Г. Сказкина (1989) изучили психотропные свойства аспарагиновой кислоты и ее 12 N-замещенных липофильных производных, которые были синтезированы под руководством заслуженного деятеля науки и техники РСФСР профессора А. И. Рахимова на кафедре органической химии Волгоградского политехнического института.

Опыты были выполнены на 550 взрослых белых крысах и 90-дневных крысятах, на 180 белых мышах. У взрослых крыс аспарагиновая кислота в дозах 10, 50 и 100 мг/кг не оказывала влияния на поведение животных в «открытом поле». После введения аминокислоты в дозе 250 мг/кг повышалась ориентировочно-исследовательская деятельность и эмоциональность крыс, а в дозе

500 мг/кг аспарагиновая кислота вызывала повышение двигательной активности без изменения остальных поведенческих показателей. Аспарагиновая кислота в дозе 100 мг/кг, но не 50 и 250 мг/кг, сокращала длительность иммобилизации животных в тесте форсированного плавания. Аминокислота в дозах 10, 50 и 100 мг/кг, введенная за 1 час до обучения УРПИ с последующим нанесением электрошока, не оказывала антиамнестического действия.

У 90-дневных крысят аспарагиновая кислота в дозах 100 и 200 мг/кг вызывала активацию исследовательского поведения, а в дозе 100 мг/кг сокращала длительность иммобилизации при форсированном плавании. У крысят, получавших в течение 7—9 дней вещество в дозах 10, 100 и 200 мг/кг ежедневно, отмечалось усиление ориентировочно-исследовательской активности уже после введения в дозе 10 мг/кг, а также отсутствие какого-либо эффекта в тесте форсированного плавания.

Стимулирующее действие аспарагиновой кислоты на ориентировочно-исследовательскую реакцию и двигательную активность крыс зависит от возраста животных, который, по всей вероятности, определяет проницаемость ГЭБ для этой аминокислоты. Особый интерес вызывают уменьшение активирующего эффекта в тесте форсированного плавания и усиление исследовательского поведения крыс при длительном введении аспарагиновой кислоты, что позволяет предположить участие различных нейрохимических систем в реализации ее психотропных эффектов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что аспарагиновая кислота повышает ориентировочно-исследовательскую реакцию у крыс, но не восстанавливает нарушенную электрошоком УРПИ при введении вещества за 1 час до обучения.

Как уже говорилось, с целью повышения липофильности молекулы аспарагиновой кислоты было синтезировано 12 N-алкильных и фосфоновых производных аминокислоты, которые хорошо проникают через ГЭБ. В последнее время появились сообщения о психостимулирующем действии липофильных N-замещенных аналогов глутаминовой кислоты при системном и внутримозговом введении веществ (Vamvakides A, 1987; Гаряев А. П. и соавт., 1988). Однако вопрос о психотропных эффектах N-замещенных производных аспарагиновой кислоты и, в частности, о перспективности поиска новых ноотропных препаратов в данном химическом ряду остается открытым и практически не отраженным в литературе.

Изучение психотропной активности новых N-замещенных производных аспарагиновой кислоты в сравнении с этой аминокислотой проводилось на взрослых белых крысах-самцах и белых мышах (табл. 14). Полученные результаты свидетельствуют, что

N-бутирил- и -адамантоил-производные аспарагиновой кислоты оказывают психостимулирующий эффект в дозах 50 и 100 мг/кг, тогда как N-бензоильный аналог аминокислоты оказывает аналогичное действие только в дозе 50 мг/кг, а в дозе 100 мг/кг он не влияет. Присоединение к молекуле аспарагиновой кислоты длинноцепочечного N-пальмитоильного радикала приводит к появлению у этого аналога в зависимости от дозы разнонаправленного эффекта на двигательную активность животных, то есть пальмитоил-аспарагиновая кислота в дозах 5 и 10 мг/кг вызывает психостимулирующее действие, а в дозах 50 и 100 мг/кг — психоугнетающее.

Все изученные липофильные производные аспарагиновой кислоты сокращают длительность иммобилизации и повышают активность животных по избавлению от аверсивной ситуации в тесте форсированного плавания у крыс. Сопоставление этих данных с психостимулирующим действием веществ в «открытом поле» позволяет предположить, что N-бутирил-аспарагиновая кислота в дозе 10 мг/кг, N-адамантаноил-аспарагиновая кислота в дозе 10 мг/кг и N-пальмитоил-аспарагиновая кислота в дозе 1 мг/кг способны оказывать антидепрессивное влияние.

Особый интерес вызывают данные об антиамнестическом действии структурных аналогов аспарагиновой кислоты, которое изучалось в нашей лаборатории на модели нарушения УРПИ после нанесения транскорнеального электрошока. При введении за 1 ч до обучения УРПИ N-бутирильное производное аминокислоты устраняло амнезию навыка после электрошока, а все остальные липофильные аналоги не восстанавливали выполнение УРПИ.

Полученные результаты по изучению психотропной активности липофильных N-замещенных производных аспарагиновой кислоты позволяют сделать ряд выводов. Во-первых, в данном химическом ряду наблюдается корреляция между липофильностью N-радикала и степенью психостимулирующего действия, а также острой токсичностью этих соединений. Во-вторых, N-бутирил-, -адамантаноил- и -пальмитоил-производные аспарагиновой кислоты оказывают антидепрессивный эффект в дозах не выше 1/150 от ЛД₅₀ и представляют интерес для дальнейшего углубленного изучения. В-третьих, среди изученных N-алкильных аналогов аспарагиновой кислоты N-бутирил-аспарат обладает ноотропной активностью, что, по нашему предположению, объясняется сравнительно легким отщеплением бутирильного остатка от молекулы аспарагиновой кислоты после проникновения структурного аналога в мозг, в результате чего аминокислота поступает в нервные клетки и оказывает положительный эффект на их метаболизм.

Аспарагиновая кислота

N-Бутирил-аспарагиновая
кислота

N-Бензоил-аспарагиновая
кислота

N-Адамантаноил-аспарагино-
вая кислота

N-Пальмитоил-аспарагиновая
кислота

Соединение ПИР-87-6-0

Условные обозначения: +
—
0

Было проведено изуче-
ного аналога аспарагиново-
в структуре которого соде-
пропиловые остатки, спо-
цию. Соединение ПИР-87-
стимулирующее действие,
сивное влияние. Это веще-
ное действие на модели эл-
нии за 1 час до обучения
скополаминовой реакции
ведения условной реакции
Таким образом, соедине-
ным, является перспект

Таблица 14

**Психотропные свойства аспарагиновой кислоты
и ее структурных аналогов (опыты на крысах)**

Вещество	Доза, мг/кг	Двига- тель- ная актив- ность	Иссле- дова- тель- ская ак- тив- ность	Анти- депрес- сивная актив- ность	Анти- амнес- тический эф- фект	Токсичность (ЛД ₅₀ в мг/кг, мышь, в/брюш.)
Аспарагиновая кислота	10	0	0	0	0	6000
	100	0	0	+	0	
	200	0	+	0	0	
	500	+	0			
N-Бутирил-аспарагиновая кислота	10	0	0	+	+	свыше 400
	500	+	+	+		
	100	+	+			
N-Бензоил-аспарагиновая кислота	10	0	0	0	0	1500
	50	+	+	+		
	100	0	0	0		
N-Адамантаноил-аспарагино- вая кислота	10	0	0	+	0	свыше 1500
	50	+	+	+		
	100	+	0	+		
N-Пальмитоил-аспарагиновая кислота	1	0	0	+	0	400
	5	+	0	+		
	10	+	+	+		
	50	—	—			
Соединение ПИР-87-6-0	100	—	—			
	10	0	0	+	0	2750
	50	+	+	+	+	
	100	0	+	+		

Условные обозначения: + положительный (стимулирующий) эффект,
— отрицательный (угнетающий) эффект
П отсутствие эффекта

Было проведено изучение психотропной активности фосфоно-
вого аналога аспарагиновой кислоты (соединение ПИР-87—6—0),
в структуре которого содержатся легко гидролизующиеся фосфорил-
пропиловые остатки, способные выполнять транспортную функ-
цию. Соединение ПИР-87—6—0 в дозе 50 мг/кг оказывало психо-
стимулирующее действие, а в дозах 10 и 100 мг/кг — антидепрес-
сивное влияние. Это вещество в дозе 50 мг/кг оказывало ноотроп-
ное действие на модели электрошоковой амнезии УРПИ при введе-
нии за 1 час до обучения и в дозах 10 и 100 мг/кг — на модели
скополаминовой амнезии УРПИ при введении за 1 час до воспроиз-
ведения условной реакции (табл. 14).

Таким образом, соединение ПИР-87—6—0, будучи малотоксич-
ным, является перспективным для дальнейшего углубленного

изучения его ноотропного и антидепрессивного действия. Полученные факты могут быть экспериментальным обоснованием для дальнейшего синтеза подобных соединений с последующим созданием химического ряда новых веществ, оказывающих ноотропный эффект.

В 1977 году нами и кандидатом химических наук В. А. Анисимовой (НИИ ФОХ при Ростовском государственном университете) было высказано предположение о целесообразности поиска веществ с психотропными и, в частности, с ноотропными свойствами среди производных имидазобензимидазола (ИМБИ), имеющих характерную особенность химического строения. Производные ИМБИ, имеющие в составе своей молекулы такой фрагмент, должны были бы активно вмешиваться в процессы метаболизма, образуя комплексы с белками, нуклеиновыми кислотами и липидами.

Из более чем 700 производных ИМБИ, синтезированных В. А. Анисимовой в Научно-исследовательском институте физической и органической химии (НИИ ФОХ) при Ростовском государственном университете и изучаемых на протяжении последних 20 лет на нашей кафедре, были выбраны 11 веществ, химическое строение которых отвечало заданному условию (Ю. Г. Ковалев, А. А. Спасов, 1980).

Исследование их психотропной активности (влияние на запоминание и обучение) было проведено Ю. Г. Ковалевым (1986). Отобранные 11 веществ (РУ-87, РУ-236 — РУ-244 и РУ-247) — производные ИМБИ изучались при внутрибрюшинном введении в дозах от 3,3 до 132 мг/кг, составляющих 1/5, 1/10 и 1/20 от их ЛД₅₀ (первичное изучение нейротропного и психотропного действия) и в дозах от 1,1 до 13,2 мг/кг, составляющих 1/50 и 1/100 от их ЛД₅₀ (подробное изучение ноотропной активности и механизма ноотропного действия). Эффекты новых производных ИМБИ сравнивались с действием пирацетама (100—800 мг/кг). Опыты были выполнены на 962 белых беспородных крысах, 1100 белых беспородных мышах, 13 кроликах и 15 крысах линии Вистар.

Было установлено, что в дозах, составляющих 1/5—1/10 от ЛД₅₀, новые вещества, за исключением РУ-238, оказывали угнетающее действие, понижая ректальную температуру мышей и уменьшая их двигательную активность. В дозе, составляющей 1/20 от ЛД₅₀, угнетающее действие отсутствовало или было слабо выражено, за исключением веществ РУ-239 и РУ-240, угнетающее влияние которых на температуру и двигательную активность проявлялось во всем диапазоне испытанных доз.

В дозе, составляющей 1/20 от ЛД₅₀, исследуемые вещества незначительно потенцировали гексеналовый наркоз, оказывали слабо выраженное антиагрессивное действие, не влияли на мышечный

тонус и не проявляли анальгетической или противосудорожной активности.

При испытании вещества по методу Жарвика — Коппа РУ-87 (11 мг/кг), РУ-243 (5,5 мг/кг) и РУ-244 (33 мг/кг), вводимые однократно, оказывали ноотропное действие, повышая прочность запоминания выработанной условной реакции пассивного избегания у крыс. Эти вещества, не уступающие по ноотропной активности пирацетаму (800 мг/кг), были отобраны для последующего изучения ноотропных свойств. Для оценки избирательности ноотропного действия изучалось влияние веществ РУ-87 (2,2 мг/кг), РУ-243 (1,1 мг/кг) и РУ-244 (6,6 мг/кг), вводимых однократно, на показатели фоновой и стимуляционной биоэлектрической активности головного мозга кроликов. Оказалось, что эти вещества не изменяют функциональное состояние коры и возбудимости ретикулярной формации и гиппокампа головного мозга (Ю. Г. Ковалев, 1982). Известно, что пирацетам также не влияет на показатели фоновой и стимуляционной электроэнцефалографии, отражающие функциональное состояние головного мозга. Необходимо учесть, что влияние ноотропов на биоэлектрическую активность заметно в большей степени, когда эти показатели исходно изменены патологическим процессом. Эффект ноотропов в этих случаях проявляется в нормализации регистрируемых показателей (Pogady, 1977). При первичном изучении новых веществ с потенциальными ноотропными свойствами представляется достаточным оценить центральное действие этих веществ по изменениям общей картины фоновой электроэнцефалограммы и изменению возбудимости некоторых макроструктур головного мозга. Отсутствие изменений в сочетании с активацией обучения и улучшением запоминания указывает в соответствии с концепцией ноотропного эффекта на избирательность ноотропного действия (Giurgea, 1976; Пирацетам, 1977; Scandia, 1977).

Проведенные эксперименты с многосеансным обучением крыс в водном лабиринте показали, что вещество РУ-244 (13,2 мг/кг, многократно) и пирацетам (800 мг/кг, многократно) в равной степени облегчают обучение животных. Вещества РУ-244 (4,4 мг/кг) и РУ-243 (2,2 мг/кг) в этих опытах не проявили ноотропной активности и поэтому были исключены из последующего изучения.

Дальнейшее изучение ноотропной активности вещества РУ-244 показало, что в дозе 6,6 мг/кг (1/100 от ЛД₅₀, многократно) это соединение ускоряет многосеансное обучение крыс в лабиринте с пищевым подкреплением. В опытах с обучением крыс в челночной камере было зарегистрировано значительное ухудшение результатов выработки условной реакции активного избегания под влиянием ве-

щества РУ-244 (6,6 мг/кг, многократно). Анализ экспериментальной ситуации и наблюдения за поведением животных, у которых безошибочно воспроизводилась безусловная реакция, но не вырабатывалась условная, позволили сделать вывод о возможной неадекватности метода. В ходе опыта у животных отмечались детали поискового поведения, характерные для спокойной обстановки, и отсутствовали обычные в этих опытах у контрольных животных поведенческие корреляты испуга, страха, беспокойства. Учитывая имеющиеся в литературе сведения о возможности нарушения выработки условной реакции в челночной камере под влиянием ноотропных веществ (Ю. А. Белозерцев, 1975, 1984; А. Н. Харламов, 1980; С. В. Киршин, 1981), Ю. Г. Ковалев изменил схему проведения опыта. Вводя вещество РУ-244 (6,6 мг/кг) на заключительной стадии обучения, когда условная реакция была в основном сформирована, и проверяя сохранение навыка условного избегания через 2 месяца, он установил, что вещество РУ-244 так же, как и пирацетам (100 мг/кг), улучшает долгосрочное запоминание: у животных, получавших при обучении вещество РУ-244 или пирацетам, условная реакция через 2 месяца после обучения воспроизводилась достоверно лучше, чем у контрольных.

В последнее время все большее значение придается испытаниям ноотропных веществ на моделях патологических состояний (Ю. А. Белозерцев, 1984; Н. Д. Данчев, 1985). В работе Ю. Г. Ковалева были использованы две модели экспериментальной амнезии. Обучение крыс в водном лабиринте или в установке для выработки условной реакции пассивного избегания затруднялось, соответственно, многократным корнеальным электрошоком или однократным введением блокатора синтеза белка циклогексимида. Эти два амнезирующих фактора моделируют метаболические нарушения, характерные для многих психопатологических состояний, сопровождаемых ухудшением обучения и запоминания.

Контрольные опыты показали, что в результате многократного воздействия корнеального электрошока, предшествующего обучению, достоверно возрастает в каждом сеансе время прохождения крысами водного лабиринта. Под влиянием циклогексимида, вводимого перед выработкой условной реакции пассивного избегания, нарушался процесс запоминания. Это проявлялось в значительном ухудшении основных показателей воспроизведения условной реакции: латентный период первого захода в «опасный» темный отсек уменьшался, а время пребывания в нем и общее число заходов увеличивалось.

Вещество РУ-244 (6,6 мг/кг) и пирацетам (800 мг/кг), вводимые многократно, перед каждой электрошоковой процедурой, оказывали выраженное антиамнестическое, церебропротективное

действие, которое проявлялось в восстановлении нормальной динамики обучения крыс в водном лабиринте.

В опытах с использованием в качестве амнезирующего фактора циклогексимида вещество РУ-244 (6,6 мг/кг), вводимое за 20 мин до инъекции циклогексимида, также оказывало церебропротективное действие, проявляющееся в значительном улучшении основных показателей воспроизведения условной реакции пассивного избегания.

Переходя к более подробному обсуждению экспериментального материала, выделим одно важное, на наш взгляд, обстоятельство. Характерной особенностью фармакологического действия вещества РУ-244 было отмечаемое во всех поведенческих экспериментах отсутствие у животных признаков выраженного страха, заторможенности, утраты инициативы. В опытах с проверкой сохранения условной реакции пассивного избегания контрольные животные, находясь в экспериментальной установке, резко снижали по сравнению с днем обучения ориентировочную активность. Животные, которым перед обучением вводили вещество РУ-244, во время проверки сохраняли ориентировочную активность, обследуя не только «безопасную» освещенную часть установки, но и вход в «опасный» неосвещенный отсек.

В опытах с использованием водного лабиринта эффективность обучения, стимулируемого веществом РУ-244 и пирацетамом, была примерно одинаковой. Однако поведение животных, которым вводили вещество РУ-244, отличалось особенностями, не учтенными простой количественной оценкой — временем прохождения лабиринта. Под влиянием вещества РУ-244 у животных активировалось ориентировочно-исследовательское поведение, что не соответствовало обстановке, — крысы подвергались воздействию аверсивного раздражителя (холодная вода) в условиях, затрудняющих избегание этого раздражителя. Создавалось впечатление, что у этих животных, начиная с 4—5-го сеансов, необходимость быстрее пройти путь до выхода из лабиринта как бы отступала на второй план в отличие от контрольных животных и тех, которым вводили пирацетам. Животные, которым вводили вещество РУ-244, обследовали лабиринт, не испытывая затруднений с поисками выхода. Неоднократно животные быстро проходили путь от стартового отсека до трапа, но не покидали лабиринта, возвращались и начинали вновь обследовать тупиковые отсеки. Затем безошибочно направлялись снова в финишный отсек и покидали лабиринт. Такое поведение животных приводило к ухудшению регистрируемых показателей — времени прохождения лабиринта. Но даже в этих случаях динамика обучения в среднем была у этих животных не хуже, чем под влиянием пирацетама, и лучше, чем у контрольных животных. Возмож-

но, позитивное влияние вещества РУ-244 на обучение крыс в водном лабиринте было бы более выраженным при увеличении, начиная с 3—4-го сеансов, степени аверсивности экспериментальной ситуации, например, при понижении температуры воды или при подвешивании животным дополнительного груза, затрудняющего плавание и удержание на воде.

В опытах с обучением в Т-образном лабиринте с пищевым подкреплением обстановка эксперимента не содержала аверсивных компонентов и стимулировала поисковую активность. На первой стадии эксперимента, предшествующей собственно обучению, животные, получая корм в лабиринте, имели возможность обследовать его. Поэтому в ходе обучения отмеченная выше особенность психотропного действия вещества РУ-244 (подавление страха, стимулирование поисковой активности) обуславливала достижение высоких результатов. Отметим, что и в этих опытах ускорение обучения под влиянием вещества РУ-244 сочеталось с более высоким, чем в контроле, количеством ошибочных побегов в неподкрепляемый рукав лабиринта.

Антифобическое и активирующее психотропное действие вещества РУ-244 ярко проявилось при обучении животных в челночной камере. Ухудшение результатов обучения в сочетании с наблюдаемыми особенностями поведения позволило поставить вопрос о неадекватности метода и найти способ преодоления этой неадекватности, о чем подробно сказано при изложении результатов соответствующих экспериментов. Ноотропный эффект вещества РУ-244 был выявлен в этих опытах по улучшению долгосрочного запоминания (Д. Бензсуренгийн, 1985). Уровень отрицательного эмоционального реагирования на аверсивное воздействие в этой модели достигает максимальной выраженности. В этом случае угнетение выработки условного рефлекса под влиянием ноотропов, транквилизаторов и других психотропных средств можно рассматривать как проявление антиневротического действия, приводящего к нормализации эмоционально-поведенческого реагирования животных, нарушенного аверсивной стимуляцией (С. В. Киршин, 1981). Возрастные количества перемещений по экспериментальной установке и возрастание времени пребывания на свету (удлинение латентного периода реакции избегания), отмеченные в наших опытах, могут свидетельствовать об антифобическом компоненте в спектре психотропной активности вещества РУ-244. Устранение панического страха и восстановление адекватности поведения животных способствуют реализации поведения, направленного на избегание аверсивного воздействия (Ю. А. Белозерцев, 1984; Д. Бензсуренгийн, 1985).

Эти компоненты психотропного действия являются важной сос-

тавной частью спектра психотропной активности не только транквилизаторов (А. Н. Харламов, 1980), но и ноотропов (Ю. А. Белозерцев, 1984; Д. Бензсуренгийн, 1985). Характерной особенностью ноотропного эффекта признается также активация исследовательского поведения (Ю. А. Белозерцев, 1984). Именно такие особенности психотропного действия вещества РУ-244 наблюдал Ю. Г. Ковалев в экспериментах. Вопрос об адекватности поведенческих методов, применяемых при поиске и изучении веществ с ноотропными свойствами, широко обсуждается в научной литературе. Даже пирacetам, признаваемый большинством авторов эталонным ноотропом, не проявляет ноотропной активности в некоторых видах экспериментального обучения животных (М. Д. Машковский и соавт., 1977; Sara, Giurgea et al., 1979; Sara, 1980; Poschel et al., 1983). Некоторые вообще считают неубедительными экспериментальные данные о положительном влиянии пирacetама на обучение (File et al., 1980). В значительной степени эти противоречия объясняются несовершенством конкретных методик, которые создавались, как правило, для изучения механизмов памяти, а не для поиска психоактивных средств. Поэтому в последнее время все большее значение придается испытаниям веществ с ноотропными свойствами на моделях патологических состояний. Позитивное влияние веществ РУ-244 на обучение и запоминание в опытах с применением амнезических факторов является дополнительным подтверждением его ноотропной активности.

Как известно, продукты превращения некоторых психофармакологических средств в организме могут быть более эффективными в реализации конечного психотропного эффекта, чем сами препараты (В. П. Жердев, 1984). Поэтому проводилось изучение ноотропной активности двух веществ — РУ-381 и РУ-382, в которые предположительно вещество РУ-244 могло бы превращаться в организме. После опытов с обучением крыс в водном лабиринте выяснилось, что соединения РУ-381 (17 мг/кг) и РУ-382 (16 мг/кг) не обладают ноотропной активностью, свойственной веществу РУ-244. Таким образом, предположение о возможном варианте фармакокинетики вещества РУ-244 не подтвердилось.

В связи с тем, что результаты опытов с применением амнезирующих факторов косвенно указывали на возможность нейрометаболического механизма ноотропного действия вещества РУ-244, была проведена экспериментальная проверка такого предположения. Оказалось, что вещество РУ-244 (6,6 мг/кг), не изменяя уровня глюкокортикоидов в крови, повышает индуцированную гидрокортизоном активность тирозинаминотрансферазы мышины печени. Эти результаты могут быть прямым подтверждением позитивного, стимулирующего влияния вещества РУ-244 на биосинтез белков и

холинергическим, ГАМК-ергическим и серотонинергическим препаратами.

Вещество РУ-244 лишь слабо понижало содержание норадреналина, ГАМК и дофамина в лимбических структурах головного мозга и, не изменяя фармакологических эффектов физостигмина, фенамина и тиосемикарбазида, незначительно снижало действие пикротоксина.

Особо заслуживают внимания результаты опытов с совместным введением вещества РУ-244 и 2 последних ГАМК-негативных препаратов. Пикротоксин, как известно, оказывает центральное мембранотропное действие, нарушая нормальное прохождение ионов через мембрану нейрона (И. А. Сытинский, 1978). Вещество РУ-244 не изменяло фармакологического эффекта блокатора глутаматдекарбоксилазы тиосемикарбазида и незначительно ослабляло ГАМК-депримирующее действие пикротоксина. Эти результаты согласуются с полученными в нашей лаборатории А. А. Спасовым данными о выраженной мембраностабилизирующей активности некоторых производных ИМБИ (А. А. Спасов, 1983).

В связи с этим следует подчеркнуть, что и последнее время все большее число сторонников завоевывает версия о ведущей роли и механизме ноотропного действия веществ их мембраностабилизирующего влияния (В. И. Кресюн, Б. Б. Борисюк и соавт., 1988; М. Т. Нанаева, У. М. Тилекеева, 1988; Nagy, 1985).

Представляют определенный интерес и полученные данные о влиянии вещества РУ-244 на содержание нейромедиаторов в лимбических структурах головного мозга. Было установлено, что под влиянием соединения РУ-244 содержание норадреналина, ГАМК и дофамина понизилось на 36—26%. По литературным данным, понижение уровня норадреналина в центральных структурах на 10—30% коррелирует с улучшением показателей обучения (Squire et al., 1981). Нам представляются важными два обстоятельства. Во-первых, корреляция улучшения обучения со снижением уровня норадреналина. Во-вторых, одновременное и одинаковое понижение уровня двух медиаторов противоположного действия — возбуждающего, норадреналина и тормозного ГАМК, причем это снижение отмечено именно в лимбических структурах. Лимбические образования имеют прямое отношение к анализу и отбору информации, подлежащей запоминанию (Ю. С. Бородкин, 1976; В. М. Смирнов и соавт., 1979; Н. П. Бехтерева, 1980). Активность лимбических структур обеспечивает тот эмоциональный фон, на котором воспринимаются, оцениваются и запоминаются текущие события. Эмоциональная окраска восприятия не только модулирует активность мозговых структур, но и изменяет смысловую значимость и сигнальную модальность информации, поступающей в мозг. Именно

благодаря эмоциям устанавливается определенная иерархия и приоритет сложных многокомпонентных раздражителей (Е. А. Громова, 1980). Известно, что один из принципов управления функциональной системой, регулируемой совместным действием двух противоположных начал (торможение — возбуждение), состоит в том, что равновесие между этими началами, обеспечивающее надежность системы, устанавливается и поддерживается тем проще, чем ниже их исходные уровни (П. К. Анохин, 1975). Изучая влияние вещества РУ-244 на процессы обучения, мы отмечали у животных ориентировочно-поисковую активность и отсутствие признаков беспокойства и страха. Возможно, эти особенности поведения животных, способствующие быстрому обучению, объясняются сбалансированным, умеренным снижением содержания норадреналина и ГАМК в лимбических структурах.

Однако это заключение носит гипотетический характер. Гораздо более обоснованно и подтверждено прямыми доказательствами предположение о нейрометаболическом компоненте механизма ноотропного вещества РУ-244.

Модулирующее влияние вещества РУ-244 на систему медиаторной регуляции эмоционального фона не подтверждено убедительными прямыми доказательствами и может рассматриваться на данном этапе лишь как рабочая гипотеза. Требуют дальнейших уточнений и результаты, свидетельствующие о понижении уровня дофамина в лимбических структурах и о повышении содержания гомованилиновой кислоты в стриатуме. Эти сведения представляют интерес в связи с тем, что, по мнению некоторых авторов (Arud et al., 1983), ноотропное действие пирацетама коррелирует с повышением уровня дофамина и его метаболитов в мозговой ткани.

Сравнение фармакологических свойств вещества РУ-244 и пирацетама (табл. 15) показывает, что вещество РУ-244 по своей фармакологической характеристике имеет сходство с пирацетамом, однако ноотропное действие вещества РУ-244 оказывает в дозе примерно в 15 раз меньшей по сравнению с эффективной ноотропной дозой пирацетама. Нейрометаболический механизм и высокая избирательность ноотропного действия вещества РУ-244 позволяют обоснованно предполагать широкие возможности его последующего практического применения. На это вещество нами получено авторское свидетельство СССР.

Выявление эффективного ноотропного вещества среди производных медиаторных аминокислот (ГАМК, аспарагиновая и глютаминовая кислоты и др.) и имидазобензимидазола подтверждает перспективность этих новых для психофармакологии химических классов соединений, близких по строению к естественным метаболитам.

Фармакологические свойства РУ-244

Острая токсичность (ЛД ₅₀)	внутрибрюшинно
Минимальная эффективная доза	экспериментах, мг/кг
Положительное влияние на	условной реакции пассивного избегания (УРАИ)
Ускорение обучения в	а) успешность обучения
Влияние на выработку	б) долгосрочное запоминание
избегания (УРАИ)	Ускорение обучения в
	подкреплением
	Активация исследователей
	поведенческих экспериментов
	Антиамнезические свойства
	в) электрошок + обучение
	б) циклогексимид + обучение
	Активация биосинтеза
	Влияние на функции
	мозга по показателям ЭЭГ
	Влияние на состояние
	систем (по результатам
	взаимодействия)
	Влияние на содержание
	дофамина в лимбических
	структурах
	Условные обозначения

Таблица 15

**Сравнение фармакологических свойств
вещества РУ-244 и пираретама**

Фармакологические свойства	Эффект		
	РУ-244	пираретам	
		собственные результаты	литературные данные
Острая токсичность (ЛД ₅₀), мг/кг	600	—	свыше 10000
внутрибрюшинно			
Минимальная эффективная доза ■ ноотропных экспериментах, мг/кг	6,6	100	50
Положительное влияние на прочность запоминания условной реакции пассивного избегания (УРПИ)	++	+	+
Ускорение обучения ■ водном лабиринте	+	+	+
Влияние на выработку условной реакции активного избегания (УРАИ)	—	+	+
а) успешность обучения	+	+	или 0
б) долгосрочное запоминание	+	+	+
Ускорение обучения в Т-лабиринте с пищевым подкреплением	+		+
Активация исследовательского поведения в поведенческих экспериментах	++	0	+
Антиамнезические свойства на моделях патологических состояний:	+	+	+
а) электрошок + обучение в водном лабиринте	+		+
б) циклогексимид + выработка УРПИ	+		+
Активация биосинтеза белка	+		+
Влияние на функциональное состояние головного мозга по показателям ЭЭГ и ЭКоГ	0		0
Влияние на состояние основных медиаторных систем (по результатам фармакологического взаимодействия)	0		0
Влияние на содержание ГАМК, норадреналина и дофамина в лимбических структурах	незначительное понижение		0

Условные обозначения: 0 — отсутствие эффекта
 + — положительный эффект
 — — отрицательный эффект

КОНСПЕКТИВНАЯ СХЕМА ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ И АКТИВНОСТЬ

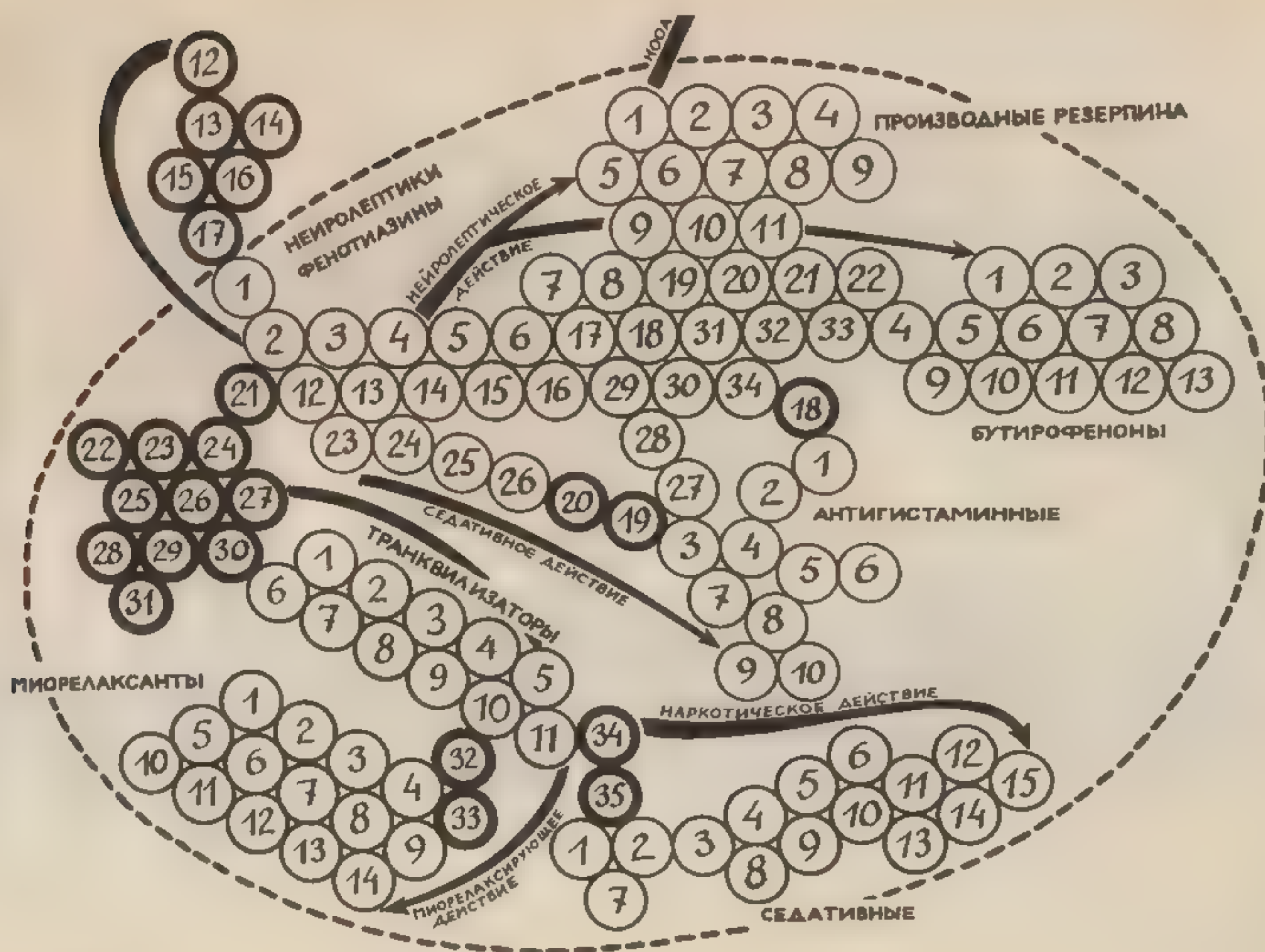
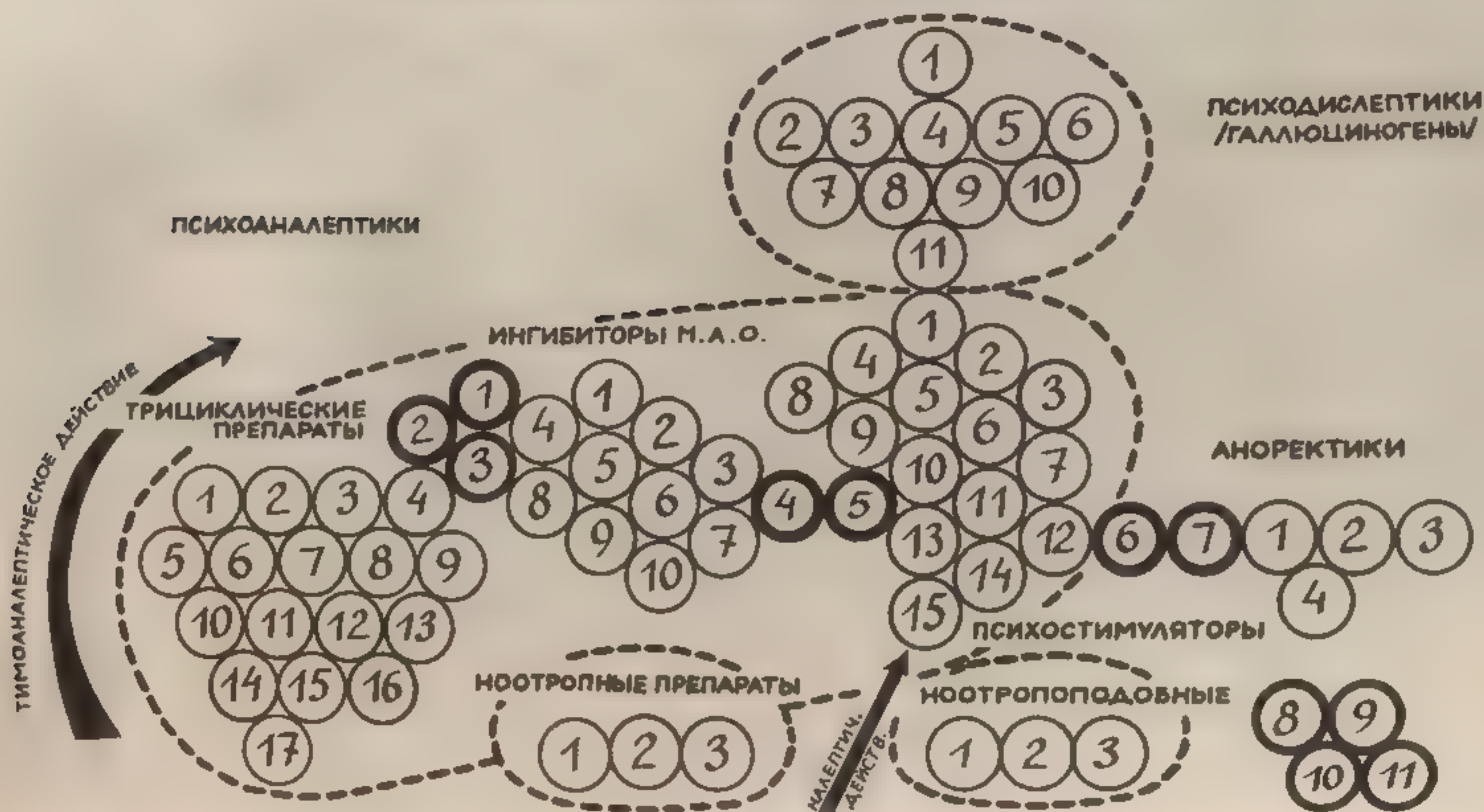
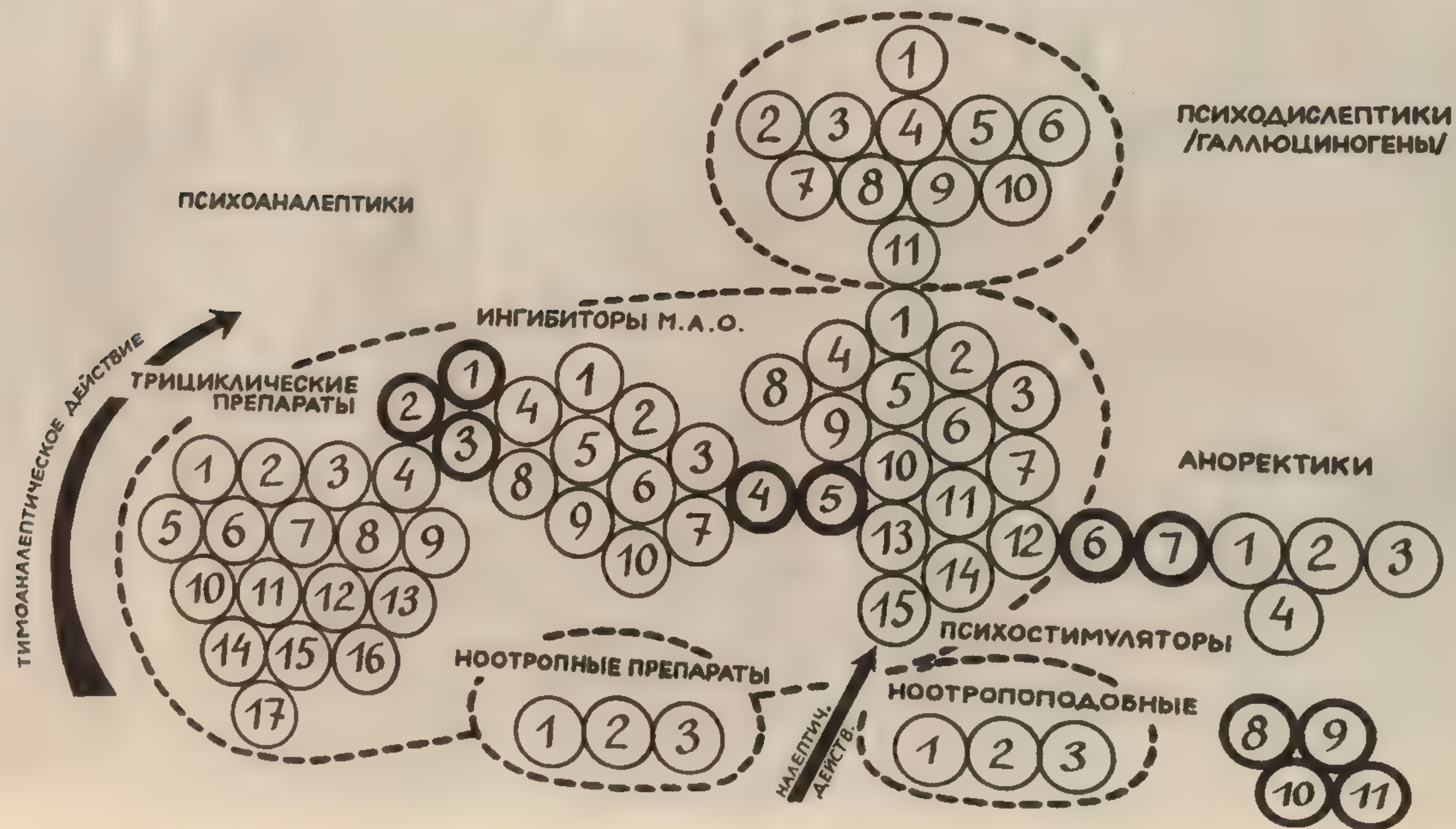


Рис. 17.

КОНСПЕКТИВНАЯ СХЕМА ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ И АКТИВНОСТЬ



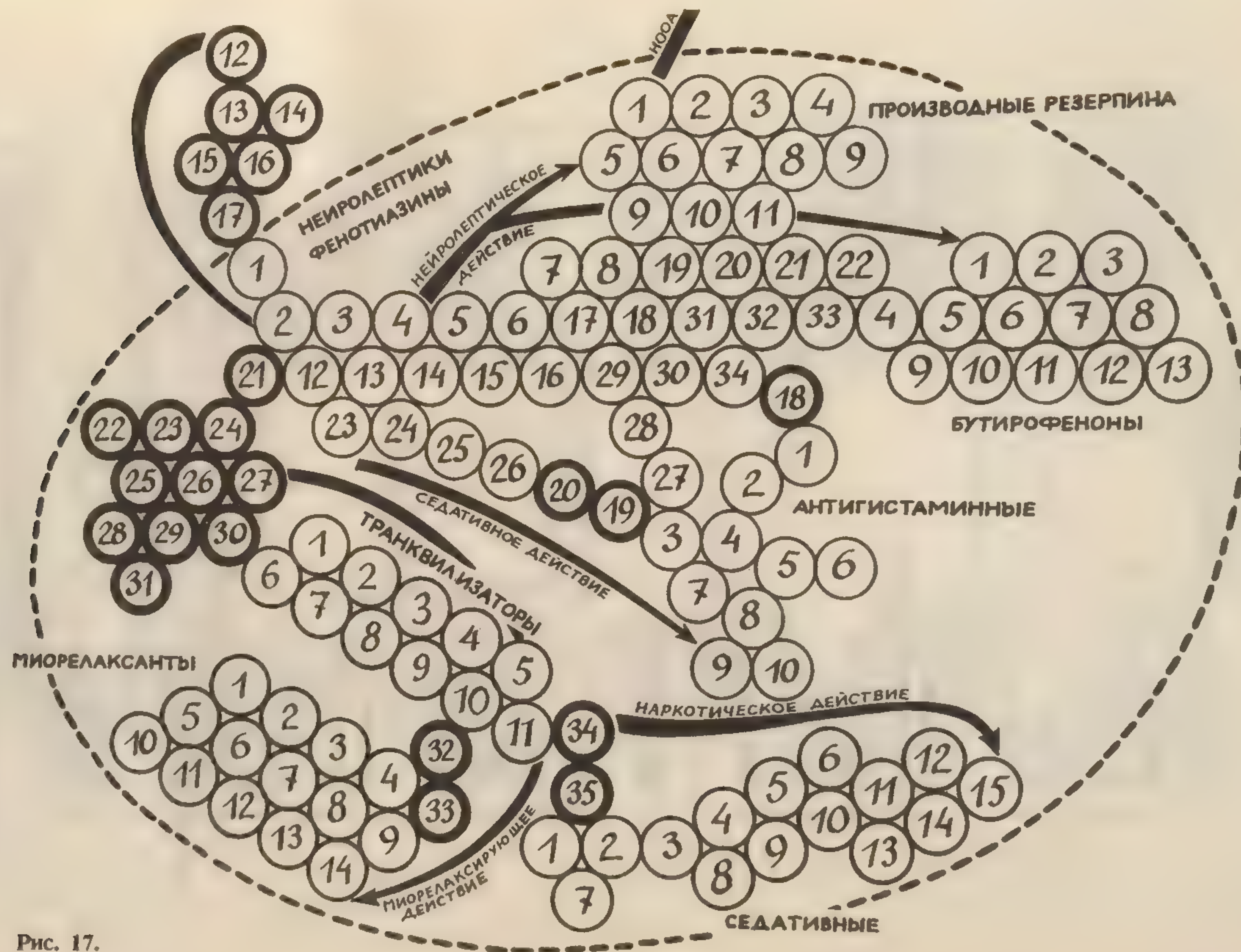


Рис. 17.

Пояснения к рисунку 17

ПСИХОЛЕПТИКИ

- | | |
|---------------|-----------------|
| 1. Лизергид | 7. Дитранил |
| 2. Псилоцибин | 8. Гармалин |
| 3. Каннабинол | 9. Гармин |
| 4. Буфотенин | 10. Фенциклидин |
| 5. Ибогаин | 11. Псилоцин |
| 6. Мескалин | |

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

- | | |
|-------------------------|----------------------|
| 1. Пипрадол | 9. Метиламфетамин |
| 2. Гексациклонат натрия | 10. Пемолин |
| 3. Пролинтан | 11. Амфетамин |
| 4. Фенкамфамин | 12. Фурфенорекс |
| 5. Пипетанат | 13. Декстроамфетамин |
| 6. Метилфенидат | 14. Мефенорекс |
| 7. Левофацетоперан | 15. Фенпропорекс |
| 8. Фенетилин | |

АНОРЕКТИКИ

- | | |
|--------------------|------------------|
| 1. Пропилгекседрин | 3. Хлорфентермин |
| 2. Диэтилпропион | 4. Фенфлурамин |

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Ингибиторы МАО

- | | |
|---------------|--------------------|
| 1. Пивазид | 6. Ниаламид |
| 2. Ипрониазид | 7. Феноксипропазин |
| 3. Мебаназин | 8. Октамоксид |
| 4. Ципенамид | 9. Фенипразин |
| 5. Фенелзин | 10. Изокарбоксазид |

Трициклические препараты

- | | |
|----------------------|---------------------|
| 1. Бутриптилин | 10. Мелитрацен |
| 2. Ноксиптилин | 11. Хлоргептадиен |
| 3. Тримепримин | 12. Дибензепин |
| 4. Дезипрамин | 13. Доксепин |
| 5. Иприндол | 14. Амитриптилин |
| 6. Кломипрамин | 15. Протриптилин |
| 7. Хлорпрогептатриен | 16. Циклобензазепин |
| 8. Прогептатриен | 17. Нортриптилин |
| 9. Имипрамин | |

НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

1. Пирацетам
2. Центрофеноксин
3. Пиридитол

НООТРОПОПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА

1. Пантогам
2. Пикамилон
3. Фенибут

НЕЙРОЛЕПТИКИ

Производные резерпина

- | | |
|-----------------|-----------------|
| 1. Тетрабеназин | 6. Метозерпидин |
| 2. Бензквинамид | 7. Мепирезерпат |
| 3. Дезерпидин | 8. Ресциннамин |
| 4. Резерпин | 9. Оксипертин |
| 5. Сиросингопин | |

Бутирофеноны

- | | |
|-----------------|-------------------|
| 1. Метилперон | 8. Галоанисон |
| 2. Пенфлуридол | 9. Бензперидол |
| 3. Флушпирилен | 10. Анисоперидон |
| 4. Пимозид | 11. Галоперидол |
| 5. Пипамперон | 12. Трифлуперидол |
| 6. Моперон | 13. Дроперидол |
| 7. Метилперидол | |

Фенотиазины

- | | |
|-------------------|----------------------|
| 1. Пропиопромазин | 18. Триэтилперазин |
| 2. Ацепромазин | 19. Перфеназин |
| 3. Хлорпромазин | 20. Трифлупромазин |
| 4. Мепазин | 21. Пипотиазин |
| 5. Пиперацетазин | 22. Тиопроперазин |
| 6. Перициазин | 23. Протипендил |
| 7. Тиопропазат | 24. Эотримепразин |
| 8. Прохлорперазин | 25. Оксихлорпромазин |
| 9. Трифлуоперазин | 26. Левомепромазин |
| 10. Метифеназин | 27. Метиомепразин |
| 11. Карфеназин | 28. Оксиперпендил |
| 12. Промазин | 29. Метоклопрамид |
| 13. Метопромазин | 30. Диксиразин |
| 14. Пипамазин | 31. Флуфеназин |
| 15. Тиоридазин | 32. Ацетофеназин |
| 16. Клотиапин | 33. Бутирилперазин |
| 17. Сульпирид | 34. Перазин |

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- | | |
|--------------------|-----------------------------|
| 1. Фенилтолоксамин | 6. Каптодиамин |
| 2. Дифенилпиралин | 7. Гидроксизин |
| 3. Дифенгидрамин | 8. Гидроксихлорбензэтиламин |
| 4. Пипетанат | 9. ЛД-2630 |
| 5. Бенактизин | 10. Азациклонол |

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

- | | |
|--------------------|----------------------------|
| 1. Бурамат | 6. Эмилкамат |
| 2. Гидроксифенамат | 7. Мепробамат |
| 3. Этинамат | 8. Цикларбамат |
| 4. Фенпробамат | 9. Метилпентинола карбамат |
| 5. Гексамид | 10. Валноктамид |
| | 11. Метилпентинол |

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

- | | |
|---------------------|-----------------|
| 1. Стирамат | 8. Мефексалон |
| 2. Каридопродол | 9. Метокарбомол |
| 3. Пентабамат | 10. Хлороксанон |
| 4. Мефенезин | 11. Амфенидон |
| 5. Хлормезанон | 12. Тибамат |
| 6. Зоксазоламид | 13. Фенираминол |
| 7. Диэтилпропандиол | 14. Метаксалон |

СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- | | |
|-----------------|---------------------|
| 1. Хлоралгидрат | 9. Барбитураты |
| 2. Клоретат | 10. Нитрометаквалон |
| 3. Апроналид | 11. Метаквалон |
| 4. Бромизовал | 12. Гексапропимат |
| 5. Эктилур | 13. Метиприлон |
| 6. Пиритилдион | 14. Хлорэтиазол |
| 7. Паралдегид | 15. Глутетимид |
| 8. Карбромал | |

ПРЕПАРАТЫ СМЕШАННОГО ДЕЙСТВИЯ (жирные кружки)

Ингибиторы МАО — трициклические антидепрессанты

1. Этриптамин
2. Паргилин
3. Транилципромин

Ингибиторы МАО — — психостимуляторы

4. Ипроклозид
5. Гидроксиамфетамин

Психостимуляторы — аноректики

6. Фениметоксазин
7. Фенметагин

Цереброваскулярные препараты с ноотропным действием

8. Сермион
9. Кавинтон
10. Циннаризин
11. Трентал

Нейролептики — антидепрессанты

12. Тиотиксен
13. Хлорпротиксен
14. Опипрамол
15. Клотиксамид
16. Флупентиксол
17. Клопентиксол

*Нейролептики
с антигистаминным действием*

- 18. Изотипендил
- 19. Прометазин
- 20. Алимемазин

*Транквилизаторы
с нейролептическим компонентом*

- 21. Аминопромазин
- 22. Оксазепам
- 23. Нитразепам
- 24. Диазепам
- 25. Хлордiazепам
- 26. Лоразепам
- 27. Темазепам
- 28. Медазепам
- 29. Бромазепам
- 30. Клоназепам
- 31. Хлоразепам

*Транквилизаторы —
центральные миорелаксанты*

- 32. Фенагликодол
- 33. Мефенезина карбонат

Транквилизаторы — снотворные

- 34. Этхлорвинол
- 35. Хлоралодол

Глава 4

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НООТРОПНЫХ И НООТРОПОПОДОБНЫХ ВЕЩЕСТВ

4.1. Применение ноотропов в невропатологии

Пирацетам — первый представитель нового класса препаратов — ноотропов, влияющих на клетки нервной системы — циклическое соединение гамма-аминомасляной кислоты. В отличие от исходного продукта пирацетам проходит через гематоэнцефалический барьер, достигая максимума концентрации в спинно-мозговой жидкости через 3 часа; период полувыведения его равен 7,5 часа (В. Н. Шток, 1984).

Первым клиническим свойством пирацетама, тестом, на котором проверялся препарат, было повышение порога возбудимости экспериментального нистагма. Это свойство препарата дало основание для применения пирацетама в качестве средства, уменьшающего или полностью снимающего головокружение. Кроме того, проведенные на животных исследования четко показали влияние пирацетама на высшие корковые функции, ассоциативную деятельность полушарий, т. е. обучаемость, планирование и организацию поведения на длительный срок, возможность абстрактного мышления, контроль за функционированием ниже лежащих отделов мозга — лимбической системы и ствола.

Исходя из результатов экспериментальных исследований был сделан вывод о неспецифичности пирацетама и о целесообразности его применения при различных патологических процессах в центральной нервной системе, приводящих к нарушению психических функций, интеллектуальной сферы, уровня сознания.

Дозы пирацетама в клинике нервных болезней значительно колеблются в зависимости от показаний. Так, при острых критических состояниях — травматической или сосудистой коме суточная доза препарата доводится до 4—6 г; при лечении хронических состояний пирацетам назначают по 400 мг до 6—8 раз в день (т. е. до 3,2 г в сутки). Продолжительность лечения определяется состоянием больного, но при этом следует учитывать, что прием

препарата внутрь в
деле после начала
рально целесообразно
рата. Курс лечения
сяцев.

В неврологическо
получены при лечени
ваний головного мо
шихся на почве атеро
чении умственно отста

В работе З. Фили
возможности примени
стояниями различной
тической). Все больны
ния, обычно проводим
менее улучшение, а в
которых до примени
ние их не улучшалось,
о положительном дейст
получены при лечении
ми отравлениями. Пир
до восстановления соз
ки перорально. Это исс
препарата и его совме
ляемыми в интенсивно
Было отмечено в те
действие, сокращение
хода из комы и, возмо
состояния.

Работы по лечени
шениями весьма много
раннего и позднего в
Наиболее убедительные
нического изучения двой
щее время нет сомнен
открывшим новую эпох
жениями головного моз
щили о достоверной разн
мическими повреждения
симальные результаты б
ституте неврологии АМН
«острых» больных (Н. В
А. С. Кадыков, 1978), так
ле нарушений мозгового

препарата внутрь вызывает положительные сдвиги на 2—4-й неделе после начала лечения. После введения пирацетама парентерально целесообразен в последующем пероральный прием препарата. Курс лечения продолжается от 2—3 недель до 6—8 месяцев.

В неврологической практике наиболее обнадеживающие данные получены при лечении травм и их последствий, сосудистых заболеваний головного мозга, психоорганических синдромах, развившихся на почве атеросклероза и гипертонической болезни, при лечении умственно отсталых детей.

В работе З. Филипеску с соавторами (1976) обсуждаются возможности применения пирацетама у больных с коматозными состояниями различной этиологии (токсической, сосудистой, травматической). Все больные получали пирацетам на фоне другого лечения, обычно проводимого у больных с данным заболеванием. Тем не менее улучшение, а в последующем и выздоровление больных, у которых до применения пирацетама был плохой прогноз и состояние их не улучшалось, а даже ухудшалось, позволило сделать вывод о положительном действии пирацетама. Наилучшие результаты были получены при лечении больных в глубокой коме, вызванной острыми отравлениями. Пирацетам вводился внутривенно до 12 г в сутки до восстановления сознания, а затем по показаниям, до 24 г в сутки перорально. Это исследование выявило хорошую переносимость препарата и его совместимость с другими лекарствами, употребляемыми в интенсивной терапии.

Было отмечено в тех случаях, где препарат оказывал хорошее действие, сокращение периода сонливости, спутанности после выхода из комы и, возможно, сокращение длительности коматозного состояния.

Работы по лечению больных с цереброваскулярными нарушениями весьма многочисленны. Они касаются острого периода, раннего и позднего восстановительного последствий инсульта. Наиболее убедительные результаты получены при проведении клинического изучения двойным слепым методом. Собственно, в настоящее время нет сомнений, что пирацетам является препаратом, открывшим новую эпоху в лечении больных с сосудистыми поражениями головного мозга. Так, П. Картин и М. Повзе (1976) сообщили о достоверной разнице в результатах лечения больных с ишемическими повреждениями мозга пирацетамом и плацебо. Максимальные результаты были получены на 4-й неделе лечения. В Институте неврологии АМН СССР нами было проведено лечение как «острых» больных (Н. В. Лебедева с соавт., 1978; Ю. Я. Варакин, А. С. Кадыков, 1978), так и больных с остаточными явлениями после нарушений мозгового кровообращения (Л. Г. Столярова с соавт.,

1976, 1978). Эффект от применения пирацетама определялся по воздействию на общее состояние и по динамике корковых и других очаговых неврологических нарушений. Глобальная оценка эффективности лечения определялась по сумме баллов (4-балльная система); проводился качественный и количественный анализ состояния высших корковых функций, а также подсчитывались количественные показатели успешности выполнения заданий — время выполнения, количество ошибок и т. д. Наблюдения проводились на 149 больных.

Выявилась зависимость эффективности лечения от сроков начала лечения (см. табл. 16). Особенно четкая корреляция была выявлена между эффективностью препарата и клиническим синдромом. Лучшие результаты наблюдались у больных с нарушениями корковых функций и астеническим синдромом: у этих больных, как можно судить на основании результатов клинического и психологического обследования, хорошие и удовлетворительные результаты наблюдались почти в половине случаев. В суммарном виде полученные данные представлены в таблице 16.

У больных с нарушением корковых функций за счет очаговых выпадений (различные виды афазий, алексия, акалькулия, аграфия, агнозия) эффективность пирацетама и степень восстановления в значительной мере определялись тяжестью поражения. Однако у отдельных больных отчетливый эффект был и при глубоких очаговых выпадениях. Так, у больных с афазией в ряде случаев получен положительный эффект при моторной и амнестической афазии — частичное восстановление речи, улучшение чтения. Из группы больных с агнозией лучшие результаты наблюдались у больных с пространственной агнозией — больные лучше и быстрее ориентировались в окружающей обстановке, лучше выполняли предъявляемые задания.

При изолированной окципитальной алексии заметно выросла скорость и продолжительность чтения, уменьшилась утомляемость и число ошибок. В одном случае препарат оказался эффективным при давности заболевания в 1 год.

Менее отчетливые результаты получены при оценке эффективности пирацетама в лечении двигательных нарушений (см. табл. 17). Однако на фоне улучшения общего состояния при исходном неглубоком пирамидном парезе можно было отметить некоторую положительную динамику в виде нарастания скорости движений, что облегчало занятия лечебной физкультурой.

На поздних сроках инсульта в целом существенной положительной динамики очаговых симптомов не было отмечено. Однако у больных повышался жизненный тонус, интерес к логопедическим заня-

I группа до 2 м
II группа от 2 м
III группа свыше
Всего: 107 больн

тиям и лечеб
ленный терап
Применен
группы) (Н. И
у больных, по
дается «улучш
лоб на плохое
чали улучшен
ние речи и т.

Объективн
отмечалось. Т
эффект от наз
больные с пла
образом, конт
пирацетама.

Хорошие р
кой недостаточ
и гипертониче
ных в Институ
ноградова, Р. И
рить о целесос
циркуляторной
и второй) ста
Большого в
тических, в ча
Г. Г. Делоо
терапии, отме

Таблица 16

**Эффективность пирацетама
в зависимости от срока назначения препарата
после нарушения мозгового кровообращения
(собственные наблюдения)**

Сроки	Оценка хорошего и удовлет- воритель- ного эффекта	Незначи- тельный эффект	Без эффекта
I группа до 2 месяцев	31	21	5
II группа от 2 месяцев до 1 года	10	24	3
III группа свыше 1 года	2	5	6
Всего: 107 больных	43	50	14

тиям и лечебной физкультуре, что в свою очередь давало определенный терапевтический эффект.

Применение плацебо (50 больным против 149 больных основной группы) (Н. В. Лебедева с соавт., 1974) показало, что в 2/3 случаях у больных, получавших плацебо, в течение первой недели наблюдается «улучшение». Это выражалось не только в уменьшении жалоб на плохое самочувствие, но и в том, что больные будто бы отмечали улучшение движений в паретичных конечностях, улучшение речи и т. д.

Объективного уменьшения симптомов в тот период врачами не отмечалось. То есть имел место известный психотерапевтический эффект от назначения нового лекарства. Однако уже на 8—10-й день больные с плацебо констатировали прекращение улучшения. Таким образом, контрольные исследования подтвердили эффективность пирацетама.

Хорошие результаты получены при лечении больных с хронической недостаточностью кровоснабжения мозга на фоне атеросклероза и гипертонической болезни. На основании исследований, проведенных в Институте неврологии АМН СССР (Н. В. Лебедева, Т. В. Виноградова, Р. Р. Непесов, В. А. Чухрова, 1986; и др.), можно говорить о целесообразности применения пирацетама у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, особенно на ее ранних (первой и второй) стадиях.

Большого внимания заслуживает введение пирацетама при критических, в частности, коматозных состояниях.

Г. Г. Делооз (1978), имея в виду свои наблюдения и данные литературы, отмечал хорошие результаты по лечению больных с ток-

Таблица 17

**Эффективность пирацетама
при различных клинических синдромах
(собственные наблюдения)**

Синдром	Количество больных	Хороший эффект	Удовлетворительный эффект	Незначительный эффект	Без эффекта
Изолированное нарушение корковых функций	25	5	9	8	3
Нарушение корковых функций в сочетании с двигательным расстройством	49	5	20	22	2
Астенический синдром в сочетании с двигательным расстройством	37	6	10	18	3
Астенический синдром без нарушения мозгового кровообращения	18	9	6	1	2
Изолированные двигательные расстройства	15	—	—	5	10
Деменция	5	—	—	2	3
Всего:	149	25	45	56	23

сической, травматической и сосудистой комами при добавлении пирацетама к основному, обычно проводимому курсу лечения.

При токсической коме пирацетам вводился в дозе 10 г (!) 3 раза в сутки внутривенно, до выхода больного из комы. Аналогичные дозы вводились больным при черепно-мозговой травме. При ишемии мозга вследствие сердечно-легочной недостаточности доза пирацетама возрастала. Препарат в подобных случаях вводился по 1 г каждые 6 часов.

Как известно, принципы терапии ишемического инсульта основаны на улучшении общей и церебральной гемодинамики, применении широкого спектра вазоактивных средств, ангиопротекторов, препаратов, влияющих на систему гемостаза и реологические свойства крови, веществ для дегидратирующей и метаболической терапии.

В таком полифармацевтическом «коктейле» пирацетам весьма целесообразен, так как, являясь циклическим аналогом ГАМК, он активирует специфический для нейронов ГАМК-шунт, увеличивает образование АТФ, стимулирует дыхательные процессы в митохондриях, оказывает также антигипоксическое действие (Е. И. Гусев, 1988).

Сводка зарубежных работ за последние 10 лет, обобщающая клинические наблюдения о действии пирацетама при преходящих нарушениях мозгового кровообращения (по ишемическому типу) и при инсульте, представлена в табл. 18.

В настоящее время в Институте неврологии АМН СССР проводятся клинические наблюдения при лечении пирацетамом больных с ишемическим инсультом. Вводится 4 г пирацетама 3 раза в день внутривенно до выхода больного из бессознательного состояния. В последующем лечение проводится перорально.

П. Овчарова с соавт. (1978) указывают на менее благоприятные результаты. Они отмечают, что при мозговом инсульте из состояния патологической сонливости после 1—2 введений пирацетама большинство больных удалось вывести лишь на короткое время. У больных в сопоре изменений в состоянии сознания не было отмечено. Пирацетам вводился в дозах 1,4—4 г ежедневно.

У больных с постинсультными речевыми расстройствами, в том числе у детей с нарушениями речи различного генеза, улучшение отмечено в 38%. Несмотря на то, что лечение пирацетамом проводилось в комбинации с вазоактивными средствами и логопедическими занятиями, наилучшие результаты отмечены, как это наблюдалось нами, при астенических состояниях.

Так, например (Н. В. Лебедева, Д. К. Лунев, И. Я. Зарецкая, Е. Н. Козлова, 1978), у 18 больных с астеническим синдромом, развившимся на почве атеросклероза, эффект от лечения пирацетамом достигал 80%.

Большой раздел составляет применение пирацетама у больных (взрослых и детей) в нейрохирургической практике (А. Н. Ричардсон, 1978; Ю. Воциян, 1978) — при травмах, опухолях, после разрыва аневризм. Сравнение с контрольной группой, получавшей плацебо (А. Н. Ричардсон, 1978), дало основание говорить об удовлетворительном действии пирацетама в дозе 10 г в сутки в течение 1—3 недель на течение заболевания, в условиях сочетания пирацетама с обычно проводимым лечением.

Новые данные получены в отношении лечения пирацетамом больных с наследственными заболеваниями нервной системы (Е. Д. Маркова с соавт., 1976, 1978). Они наблюдали 106 человек с наследственно-семейной атаксией, хореей Гентингтона, синдромом торзионной дистонии и др. Большинство больных получало препарат парентерально в дозах до 8 г в день.

Общий итог оценки результатов показал, что влияние пирацетама на двигательные расстройства практически отсутствует. Однако функциональные гиперкинезы, особенно развившиеся у больных с астеническим синдромом, заметно уменьшались на фоне общего улучшения состояния. Некоторое положительное действие ока-

Пирацетам (ноотроп, UCB) при транзиторной ишемической атаке (ТИА) или при инсульте
(обобщение клинических работ зарубежных авторов за последние 10 лет)

Авторы, год издания	Вид (способ) изучения	Диагности- ческие по- казатели (признаки)	Путь введения, дозировка и длительность применения	Число и возраст пациентов	Результат
1	2	3	4	5	6
Herrschaft H., 1978	Одно- моментное	Острая или подострая церебральная ишемия	Однократное в/в введение 6—10 г	18, в среднем 52 года	Селективное повышение кровотока в пользу ишемизированных ареалов Ксенон-метод
Kartin P. et al., 1979	ДС/плацебо	Подострый цереброваску- лярный ин- сульт	Через рот 3,6 г в день в течение 4 недель	57, 37—82 года	Улучшение при моторной гиперактив- ности, апатии общего состояния и спонтанной активности
Creytens G., 1980	ДС/плацебо	Апоплексия	Первоначально 6 г в день, па- рентерально в течение 7 дней, затем 4,8 г в день через рот в течение 30 дней	50, 57—86 лет	Выраженное улучшение самостоятель- ности и повышение активности, умень- шение агрессивности, положительное влияние на депрессивное настроение. Преимущество ноотропа по всем клини- ческим данным
Sitzer G., Matz D., 1981	Открытое, контроли- руемое	Острая апоплексия	Первоначально 12 г в день па- рентерально в те- чение 8 дней, затем 2,4 г в день в течение 2—3 месяцев	60, 43—81 год	Ускорение нормализации ЭЭГ по срав- нению с контролем, стабилизация умст- венной работоспособности и улучше- ние коммуникабельности
Sitzer G., 1982	Контроли- руемое, в сравнении с раствором ацетилсали- циловой кислоты (АСК)	1—3 ТИА в анамнезе, по- следняя атака в течение по- следних 8 дней	Сначала 12 г в день в течение 8 дней, парен- терально. Затем 4,8 г в день через рот в те- чение 7 недель	60, 38—74 года	За время изучения зарегистрирована такая же частота рецидивов ТИА, как и в группе больных, получавших АСК
Bick R. L. et al., 1983	Длительное (пре- и постсравне- ние)	Фармакотера- певтическая ре- зистентность ТИА	9,6 г в день через рот в те- чение 19 меся- цев	12	Редуцирование рецидивов ТИА на 72% по сравнению с проводимой ранее терапией
Jans G., 1983	Длитель- ное (пре- и постсравне- ние)	ТИА (мини- мально 5 атак последние 2 года)	2,4 г в день че- рез рот в тече- ние одного го- да	12, 65—80 лет	Уменьшение ТИА-рецидивов на 87%
Hiemeyer V., 1983	Мульти- центриче- ское, сравни- тельное	Острый ише- мический ин- сульт	12 г в день па- рентерально в течение 3 не- дель	862, 28—98 лет	Улучшение общего клинического со- стояния и памяти
Heiss W. D. et al., 1983	Одно- моментное	Острая апоплексия	Однократное в/в введение 12 г	5	Селективное повышение обмена глю- козы в функционально инактивирован- ных структурах головного мозга. Позит- ронно-эмиссионная томография
Depresseux J. C. et al., 1986	Одно- моментное	Острый ишеми- ческий инсульт	Однократное в/в введение 12 г	6	Селективное повышение мозгового кро- вообращения, обмена кислорода и выде- ления кислорода в сильно поврежденных и перифокальных ареалах. Позитрон- но-эмиссионная томография
Grotemeyer K. H. et al., 1986	Гематоло- гическое, одномо- ментное	ТИА в послед- ние 12—72 часа	Однократное введение через рот 1,6 г	24, в среднем 46 лет	Нормализация гиперактивности тромбоцитов
Herrschaft H., 1988	ДС/плацебо	Острая апоплексия	Первоначально 12 г в день внутривенно 14 дней, затем 18 г в день через рот в те- чение 14 дней	40, 29—78 лет	Очень хорошее влияние при парезах и апоплексии, улучшение памяти, повыше- ние бодрости

ДС — двойной слепой метод

**Пирацетам (ноотроп, UCS) при транзиторной ишемической атаке (ТИА) или при инсульте
(обобщение клинических работ зарубежных авторов за последние 10 лет)**

Авторы, год издания	Вид (способ) изучения	Диагности- ческие по- казатели (признаки)	Путь введения, дозировка и длительность применения	Число и возраст пациентов	Результат
1	2	3	4	5	6
Herrschafft H., 1978	Одно- моментное	Острая или подострая церебральная ишемия	Однократное в/в введение 6—10 г	18, в среднем 52 года	Селективное повышение кровотока в пользу ишемизированных ареалов Ксенон-метод
Kartin P. et al., 1979	ДС/плацебо	Подострый цереброваску- лярный ин- сульт	Через рот 3,6 г в день в течение 4 недель	57, 37—82 года	Улучшение при моторной гиперактив- ности, апатии общего состояния и спонтанной активности
Creytens G., 1980	ДС/плацебо	Апоплексия	Первоначально 6 г в день, па- рентерально в течение 7 дней, затем 4,8 г в день через рот в течение 30 дней	50, 57—86 лет	Выраженное улучшение самостоятель- ности и повышение активности, умень- шение агрессивности, положительное влияние на депрессивное настроение. Преимущество ноотропа по всем клини- ческим данным
Sitzer G., Matz D., 1981	Открытое, контроли- руемое	Острая апоплексия	Первоначально 12 г в день па- рентерально в те- чение 8 дней, затем 2,4 г в день в течение 2—3 месяцев	60, 43—81 год	Ускорение нормализации ЭЭГ по срав- нению с контролем, стабилизация умст- венной работоспособности и улучше- ние коммуникабельности
Sitzer G., 1982	Контроли- руемое, в сравнении с раствором ацетилсали- циловой кислоты (АСК)	1—3 ТИА в анамнезе, по- следняя атака в течение по- следних 8 дней	Сначала 12 г в день в течение 8 дней, парен- терально. Затем 4,8 г в день через рот в те- чение 7 недель	60, 38—74 года	За время изучения зарегистрирована такая же частота рецидивов ТИА, как и в группе больных, получавших АСК

Sitzer G.,
1982

Контролируемое, в сравнении с раствором ацетилсалициловой кислоты (АСК)

1—3 ТИА в анамнезе, последняя атака в течение последних 8 дней

Сначала 12 г в день в течение 8 дней, парентерально. Затем 4,8 г в день через рот в течение 7 недель

60,
38—74
года

За время изучения зарегистрирована такая же частота рецидивов ТИА, как и в группе больных, получавших АСК

Bick R. L.
et al., 1983

Длительное (пре- и постсравнение)

Фармакотерапевтическая резистентность ТИА

9,6 г в день через рот в течение 19 месяцев

12

Редуцирование рецидивов ТИА на 72% по сравнению с проводимой ранее терапией

Jans G., 1983

Длительное (пре- и постсравнение)

ТИА (минимально 5 атак последние 2 года)

2,4 г в день через рот в течение одного года

12,
65—80
лет

Уменьшение ТИА-рецидивов на 87%

Niemeyer V.,
1983

Мультицентрическое, сравнительное

Острый ишемический инсульт

12 г в день парентерально в течение 3 недель

862,
28—98
лет

Улучшение общего клинического состояния и памяти

Heiss W. D. et al.,
1983

Одномоментное

Острая апоплексия

Однократное в/в введение 12 г

5

Селективное повышение обмена глюкозы в функционально инактивированных структурах головного мозга. Позитронно-эмиссионная томография

Depresseux J. C.
et al., 1986

Одномоментное

Острый ишемический инсульт

Однократное в/в введение 12 г

6

Селективное повышение мозгового кровообращения, обмена кислорода и выделения кислорода в сильно поврежденных и перифокальных ареалах. Позитронно-эмиссионная томография

Grotemeyer K. H.
et al., 1986

Гематологическое, одномоментное

ТИА в последние 12—72 часа

Однократное введение через рот 1,6 г

24,
в среднем
46 лет

Нормализация гиперактивности тромбоцитов

Herrschaft H.,
1988

ДС/плацебо

Острая апоплексия

Первоначально 12 г в день внутривенно 14 дней, затем 18 г в день через рот в течение 14 дней

40,
29—78
лет

Очень хорошее влияние при парезах и апоплексии, улучшение памяти, повышение бодрости

ДС — двойной слепой метод

зывало применение пирацетама при нарушениях координации. Подобные результаты становятся понятными с точки зрения механизма действия препарата — его преимущественного влияния на корковые зоны больших полушарий.

Следует отметить, что в сочетании с приемом Л-Допы и фенотиазинов пирацетам помогает снять общую слабость. Наибольший эффект наблюдался у больных со снижением интеллектуально-мнестических функций, эмоционально-волевой сферы. Под влиянием лечения у больных уменьшалась истощаемость, они становились более собранными, повышалась устойчивость внимания, его переключаемость. Однако при большой длительности заболевания и выраженности психоорганического синдрома существенных сдвигов не наблюдалось.

Очень интересные и важные результаты получены при лечении пирацетамом больных с медленно текущими инфекциями — боковым амиотрофическим склерозом (БАС) и рассеянным склерозом (О. М. Невская, А. С. Ниязбекова, 1978).

При рассеянном склерозе добавление пирацетама к обычному курсу лечения у больных в фазе выраженного ремиттирующего течения болезни приводило к четкому уменьшению астенического синдрома, а у части больных — к уменьшению интенсивности головокружений. При прогрессирующем течении болезни пирацетам никакого влияния на течение заболевания не оказывал.

У больных БАС в 20% случаев на фоне приема пирацетама произошло ухудшение, а у большинства никаких изменений не отмечено. Лишь у 4 из 37 больных, как сообщают О. М. Невская и А. С. Ниязбекова (1978), отмечено уменьшение ипохондрического синдрома.

Ухудшение состояния сопровождалось нарастанием общей слабости и увеличением степени пареза. Подобная реакция, возможно, как предполагают исследователи, объясняется имеющимся у больных БАС повышенным содержанием АТФ. Введение пирацетама усугубляет имеющиеся биохимические сдвиги.

Применение пирацетама у больных после перенесенных энцефалитов различной этиологии давало положительные результаты, главным образом в плане улучшения самочувствия, повышения двигательной активности, нормализации сна.

Специальное исследование высших корковых и психических функций неоднократно проводилось при лечении пирацетамом. Как правило, все исследователи (В. Н. Волков, 1976, 1978; Ю. Я. Варакин, 1978, и многие другие) отмечают положительные сдвиги. Однако при значительных очаговых поражениях существенного улучшения функции (например, речи) не наблюдалось.

В работах Т. В. Виноградовой, Р. Р. Непесова (1986) при лече-

нии больных также обращалось к субъективным работам (соавт. (1976) с по шкале Готфрида). Шкала Готфрида моторная рассеянность, неустойчивость, тояние, понимание шкалы 6 отметок пени выражено лить наблюдаемы

Наблюдались нарушениями мозговой тистически достоверный направленного ме которых наблюство; повышалась одевание, желание отношение к окрусонала.

В. Собчик (198 пирацетама (ноотр пенсионеров с кли женные черты дем дилось методом дв тропил применялся по 2 капсулы в те (14 мужчин и 16 Готфрида.

У больных, кот чески существенно шения моторики, фр шенности, спонтан статистически не редности степени у головокружение и личие, двигательн ность).

У больных, лече улучшение отмечало

нии больных хронической гипертонической энцефалопатией также обращалось внимание главным образом на уменьшение субъективных симптомов. Интересными в этом плане представляются работы П. Картина и М. Повзье (1976), П. Дж. Дельвейда с соавт. (1976) с использованием плацебо и оценке состояния больных по шкале Готфриса (15 параметров) и шкалы Петри (8 параметров). Шкала Готфриса: раздражительность, волнение, пониженная моторная активность, «расстройства при спешке», усталость, рассеянность, болтовня, краткосрочная память, аффективная неустойчивость, равнодушие, общее состояние, депрессивное состояние, понимание, процесс мышления, спонтанная активность. У шкалы 6 отметок: «0» — отсутствие симптомов, «1» — «4» — степени выраженности симптомов, «X» — невозможность определить наблюдаемый симптом.

Наблюдались пациенты с сенильной деменцией и больные с нарушениями мозгового кровообращения. В обеих работах было статистически достоверно установлено улучшение психомоторных реакций направленного характера в отличие от амфетаминов, при приеме которых наблюдается «бесполезное» психомоторное беспокойство; повышалась «независимость» пациентов (самостоятельное одевание, желание и возможность помыться и т. п.), улучшалось их отношение к окружающим, повышалось исполнение заданий персонала.

В. Собчик (1980) проводила сравнительное изучение действия пирацетама (ноотропила) и энербола (пиридитола) у 30 больных пенсионеров с клиническими симптомами церебросклероза. Выраженные черты деменции отмечались во всей группе. Лечение проводилось методом двойной слепой пробы с энерболом и плацебо. Ноотропил применялся в капсулах по 400 мг, он назначался 3 раза в день по 2 капсулы в течение 2 месяцев. Состояние каждого пациента (14 мужчин и 16 женщин) оценивалось по гериатрической шкале Готфриса.

У больных, которых лечили ноотропилом, отмечено статистически существенное улучшение, касающееся головной боли, нарушения моторики, физического ослабления, психического истощения, нарушения спонтанной активности, эмоциональной неуравновешенности, снижения настроения. Выраженное улучшение (хотя статистически не подтвержденное) наблюдалось в отношении (в очередности степени улучшения по убывающей): нарушение памяти, головокружение и раздражительность, эмоциональное безразличие, двигательное беспокойство и растерянность (рассеянность).

У больных, леченных энерболом, статистически существенное улучшение отмечалось только в отношении головных болей. Умень-

шились также (статистически несущественно) некоторые симптомы: головокружение, раздражительность, нарушения памяти, эмоциональная неуравновешенность, несобранность мыслей.

При общей оценке психического состояния по шкале Готфриса, без выделения отдельных симптомов, статистически существенное улучшение было достигнуто только при лечении ноотропилем. Терапевтическая активность этого препарата была больше, чем энербола и плацебо.

Исследование ЭЭГ у больных, получавших пирацетам, показало, что степень положительных сдвигов, наблюдавшихся на ЭЭГ, в целом соответствовала степени клинического улучшения. Наблюдалось учащение фоновой альфа- и бета-активности, уменьшение волн тета-диапазона. По мнению З. А. Покровской (1976), можно предположить, что указанные изменения электрической активности являются следствием ускорения метаболизма под влиянием пирацетама.

Сходные изменения наблюдал О. Г. Россинский (1976) у больных с остаточными явлениями после инсульта — сдвиг от медленных к более быстрым колебаниям биопотенциалов, уменьшение выраженности межполушарной асимметрии, повышение амплитуды ритмов ЭЭГ как в пораженном, так и в активном полушарии мозга, усиление реактивности мозга к ритмическому световому раздражению. Все это свидетельствует о положительном влиянии пирацетама на биоэлектрическую активность мозга человека.

По данным Е. В. Шаровой и соавт. (1988) у больных с черепно-мозговой травмой пирацетам оказывает значительное влияние прежде всего на степень пространственной синхронизации составляющих ЭЭГ, преимущественно в тета-диапазоне, с тенденцией к ее увеличению, причем больше в передних областях, как между полушариями, так и внутри них. При этом на фоне дезорганизации биоэлектрической активности пирацетам выступает как ритмообразующий фактор ЭЭГ.

У авторов складывается представление о том, что одним из первых звеньев ЦНС, реагирующих на введение пирацетама, является (помимо коры) гипоталамо-таламическая система. Характер изменений синхронизации тета-ритма под влиянием пирацетама указывает на адаптивные свойства этого препарата (Усватова И. Я. и соавт., 1981). В случаях «организованной» ЭЭГ при наличии и ней эпилептоидных знаков применение пирацетама может привести к снижению порога судорожной готовности вследствие нарастания процессов синхронизации в коре.

Установлено, что применение пирацетама в остром периоде травматической болезни мозга способствует более быстрому выходу больного из коматозного состояния, уменьшению психопатологи-

ческих и неврологических нарушений в отдаленном посттравматическом периоде (О. И. Сперанская, 1983).

Пирацетам выражено улучшает клиническое состояние больных при головокружениях и головных болях различной этиологии. Сводка работ зарубежных авторов об этом приводится в табл. 19.

Показано выраженное защитное действие пирацетама при невротических состояниях (М. Г. Айрапетянц, А. Я. Мехедова, 1981), а также при лечении тиков у детей и подростков (Г. Г. Шанько, 1988). В последнем случае проводится комплексное медикаментозно-физиотерапевтическое лечение. При тиках различной этиологии наиболее эффективным оказалось применение аминалона (по полтаблетки) или ноотропила (по 5—10 мг утром и вечером в течение месяца), большими дозами пиридоксина, иглотерапией или электросном.

Особых противопоказаний к назначению пирацетама на протяжении многих лет его применения не выявлено.

Диапазон терапевтических доз очень высок — от 400 мг до 12 г в сутки.

Практически не выявлено и побочных действий. Лишь у отдельных больных иногда наблюдаются трудности засыпания, в основном при позднем приеме препарата, повышенная раздражительность.

Не рекомендуется прием препарата при острой почечной недостаточности (выводится только почками) (М. Д. Машковский, 1986).

Таким образом, пирацетам применяется с успехом при многих заболеваниях, в гериатрической и детской практике, является хорошим вспомогательным средством лечения при паркинсонизме. Важным достоинством этого препарата является возможность сочетания пирацетама с другими необходимыми больному средствами.

П и р и д и т о л (э н ц е ф а б о л) — дисульфид пиридоксина, имеет свойства антидепрессантов с седативным компонентом.

Фармакологические свойства определяют показания к его клиническому применению: препарат обладает хорошими антидепрессивными свойствами, увеличивает двигательную и психическую активность больных, что особенно важно у детей. Препарат показан при любых депрессивных и астенических состояниях, независимо от их нозологической принадлежности (травма, сенильные и пресенильные психозы, ипохондрические расстройства). Его назначение оправдано при хронической сосудисто-мозговой недостаточности с выраженным психоорганическим синдромом.

Хорошие результаты получены при назначении препарата больным при нейроинфекциях, мигрени.

Таблица 19

Пирацетам (ноотроп, УСВ) при головокружениях (резюме клинических работ зарубежных авторов)

Авторы, год издания	Вид (способ) изучения	Диагностические показатели (признаки)	Дозировка и длительность применения через рот	Число и возраст пациентов	Результат
Aantaa E., Meurman O. H., 1975	ДС/плацебо	Посттравмати- ческий синдром (головокружения, головные боли)	2,4 г в день, в течение 8 не- дель	60, 17—68 лет	Выраженное улучшение состояния при головокружениях и головных болях
Hakkarainen H., Hakamies L., 1978	ДС/ плацебо	Посттравматиче- ский синдром (го- ловокружения, го- ловные боли, психи- ческая и вегета- тивная симптома- тика)	4,8 г в день, в течение 8 недель	60, в течение 2—12 после несчастно- го случая	Улучшение общего клинического со- стояния, очень хороший эффект при головокружениях и головных болях
Oosterveld M. J., 1980	ДСП/ плацебо	Головокружения центрального генеза	2,4 г ■ день, в течение ■ 2—3 недель	22 ■ среднем 59 лет	Четкое улучшение при головокруже- ниях, нарушениях движения и жиз- нестойкости
Fernandes C., Samuel J., 1985	Открытое, расширенные испытания	Старческие головокружения	2,4 г в день, в течение 4 недель	5, около 60 лет	Выраженное улучшение или исчез- новение головокружений
Haguenauer J. P., 1986	ДС/плацебо	Лабиринтные и ретролабиринтные головокружения	2,4 г в день, ■ течение 8 недель	50, ■ среднем 46 лет	50% улучшение в уменьшении силы головокружений, уменьшение шума, звона в голове, снижение вызванной заболеванием потери трудоспособ- ности

ДС — двойной слепой метод
ДСП — перекрестный двойной слепой метод

результата
ческой клини-
симптому
1982
Н. В. Лебеде-
тельным влия-
нием мозга.
При курсовом
заболевания
го кровообраще-
тельных от
психической
и чувствитель-
В тех слу-
ранних стади-
спонтанного
как было от-
фабол, не о-
методами.
Б. Рамаму-
функций при
щения в кар-
этого положи-
тельное повы-
позвоночные
действием на
1973).
Л. С. Пет-
проводивших
энцефалогра-
фиями после
недели. Наши
ние тренгала
тельное влия-
нием кровообраще-
формированности
бедева, Л. Н.
повышает на кле-
нуждается в
Напротив, в
ти, в том числ-
дающих, оказыва-
12. Закал 2805

Результаты применения энцефабола (пиридитола) в неврологической клинике весьма обстоятельно представлены в материалах симпозиума «Препарат энцефабол в медицинской практике» (5 октября 1982 г., Москва). На симпозиуме Л. С. Петелин с соавт., Н. В. Лебедева с соавт., Б. Рамамурти и другие сообщили о положительном влиянии энцефабола при сосудистых поражениях головного мозга.

При курсе лечения в течение 3—4 недель начиная с 8—10 дня заболевания у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения и при ишемических инсультах у большинства больных отмечено улучшение самочувствия, повышение бодрости, психической и физической активности. Влияния на двигательные и чувствительные симптомы не выявлено.

В тех случаях, где уменьшение неврологического дефицита на ранних стадиях заболевания имело место, нельзя было исключить спонтанного восстановления. По срокам и степени восстановления, как было отмечено Н. В. Лебедевой, больные, получавшие энцефабол, не отличались от больных, лечившихся традиционными методами.

Б. Рамамурти указывает на лучшие результаты восстановления функций при локализации очагов нарушения мозгового кровообращения в каротидном бассейне, хотя достоверных доказательств этого положения не приводит. Обращено внимание на более значительное повышение мозгового кровотока при введении препарата в позвоночные артерии по сравнению с сонными, что объясняется воздействием на стволовые сосудисто-двигательные центры (Стойка, 1973).

Л. С. Петелин, ссылаясь на работы японских исследователей, проводивших сравнение с тренталом, указывает на преимущества энцефабола в первые 6 недель лечения больных с остаточными явлениями после инсульта и преимущества трентала в последующие 4 недели. Наши наблюдения дают обратные отношения: применение трентала в остром периоде заболевания оказывает положительное влияние на очаговые симптомы, что согласуется с улучшением кровоснабжения пораженных участков за счет увеличения деформируемости эритроцитов и других свойств трентала (Н. В. Лебедева, Л. Н. Ибрагимова, 1987). Энцефабол же в первую очередь влияет на клеточный метаболизм. Не ясно, целесообразно ли его повышение в остром периоде инсульта? Ответ на этот вопрос нуждается в проверке.

Напротив, при хронической сосудисто-мозговой недостаточности, в том числе при дисциркуляторных энцефалопатиях, сопровождающихся нарушениями высших корковых функций, энцефабол оказывал положительное влияние. Особо это было отмечено при па-

рентеральном введении препарата (Н. В. Лебедева, В. А. Чухрова, Т. В. Виноградова, Р. Р. Непесов, 1986).

Существенной зависимости эффекта энцефабола от возраста и пола больных мы не наблюдали.

Анализируя данные обследования (Н. В. Лебедева с соавт., 1982), можно было констатировать, что хорошие и удовлетворительные результаты наблюдались почти в половине случаев в группах больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Наилучший эффект наблюдался у больных с нарушением концентрации внимания, снижением настроения, нарушением эмоционально-волевой сферы, т. е. в тех случаях, когда имело место понижение корковой активности. У этих больных под влиянием лечения улучшалась память, уменьшалась лабильность эмоционально-волевой сферы, больные становились более собранными, исчезала тревожность, заметно преобладал положительный эмоциональный фон настроения, больные становились бодрее и активнее. Более детальный анализ динамики психических функций (Т. В. Виноградова с соавт., 1984) у больных с гипертонической энцефалопатией выявил, что улучшение не зависело от длительности артериальной гипертензии и определялось выраженностью неврологических симптомов и темпом прогрессирования заболевания — частотой кризов и других нарушений мозгового кровообращения, сопутствующего поражения почек и других заболеваний (например, диабета).

Детальный анализ электрофизиологических сдвигов на ЭЭГ, записанный методом компрессированного спектрального анализа (10 больных), выявил большую степень улучшения всех биоэлектрических показателей в «здоровом» полушарии и было более значительным у лиц молодого возраста. Чем старше возраст больного, тем менее было выражено наращивание мощности здорового полушария под влиянием энцефабола. Таким образом, можно сделать вывод, что энцефабол оказывает влияние на сохраненные структуры, повышает активационную роль здорового полушария в достигаемом клиническом улучшении. При выпадении функций действие препарата не проявляется. Это улучшение не касается какой-либо одной функции, например, только зрительной или только слуховой памяти. Оно проявляется в любой модальности. То есть не является специфическим.

Седативное действие препарата у некоторых больных имело место в виде четкого снотворного эффекта во время и спустя 1—3 часа после инфузии. У одного больного это действие было особенно выражено и не уменьшилось при повторных вливаниях; у другого — прошло после второй капельницы.

Побочные действия у препарата практически отсутствуют. Редко наблюдается расстройство сна (у 1 больной из 60).

Таким образом, препарат оказывает комплексное действие на различные функции мозга. При клиническом применении препарата при проведении энцефабола по 1 боковым амиотрофическим изменениям с вовлечением пораженных волокон. Методом субъективно, но по легким и показателем А. С. Ниязбекова, ловлен действием мозга. Некоторое с болезнью Альцгеймера. У больных расстройство некоторая стабильность наблюдений не по ствие энцефабола с отмены препарата. тузии мозга отмечаются высокие дозы препарата инфузий в 5%-м растворе введения продолжением рефлексов. ным введением энцефабола 25 дней. Как и на симптомы, вызванные энцефаболом на изменения функциональной активности. Оценкой активности. Дозы также оказали эффект. Так, Kitamura (1920) 200 мг 3 раза в день в

Таким образом, энцефабол является эффективным ноотропным средством, улучшающим главным образом интеллектуально-мнестические функции, внимание и состояние эмоционально-волевой сферы у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Действие энцефабола на двигательные, чувствительные, координаторные нарушения у данной категории больных выражено значительно меньше.

При клиническом изучении энцефабола в Институте неврологии АМН СССР было выявлено еще одно важное свойство препарата. При проведении курса внутривенных капельных вливаний энцефабола по 100 мг ежедневно в течение 10—15 дней больным с боковым амиотрофическим склерозом не было отмечено какого-либо изменения органической неврологической симптоматики, обусловленной поражением пирамидной системы, передних рогов, бульбарных волокон. В то же время у этих, даже тяжелых больных заметно улучшалась функция дыхания, что определялось не только субъективно, но подтверждалось исследованием жизненной емкости легких и показателями газового состава крови (И. А. Завалишин, А. С. Ниязбекова, Н. И. Левченко). По-видимому, этот эффект обусловлен действием препарата на ретикулярную формацию ствола мозга. Некоторое общее улучшение состояния отмечено у больных с болезнью Альцгеймера и лейкоэнцефалите.

У больных рассеянным склерозом наблюдалась в фазе обострения некоторая стабилизация симптомов. Однако небольшое число наблюдений не позволяет высказаться более определенно. Действие энцефабола сохранялось на протяжении 2—3 недель после отмены препарата. Положительное действие энцефабола при контузии мозга отмечают Bystrický Z. и соавт. (1977). Они применяли высокие дозы препарата: 200 мг 3 раза в день в виде внутривенных инфузий в 5%-м растворе глюкозы или физиологическом растворе. Введение продолжалось до возвращения сознания или восстановления рефлексов. В дальнейшем лечение проводили пероральным введением энцефабола по 100 мг 3 раза в день в среднем в течение 25 дней. Как и при других заболеваниях, энцефабол не влиял на симптомы, вызванные структурными изменениями мозга, но улучшал функциональные изменения, вызванные травмой. Влияние энцефабола на изменение функций мозга подтверждается положительными сдвигами на ЭЭГ: регрессией ненормальной биоэлектрической активности. Особенно ясно это проявляется в нормализации альфа-активности. Длительный пероральный прием энцефабола также оказался эффективным в лечении последствий травм головы.

Так, Kitamura (1981) получил хорошие результаты при дозах 200 мг 3 раза в день в течение 6 недель. Исследование было прове-

дено на 270 больных двойным слепым методом. Лечение начиналось спустя месяц и больше после травмы.

О хороших результатах лечения энцефаболом травматической комы в условиях введения препарата на ранних сроках сообщает Dalle Orc J. с соавт. (1980). Они употребляли до 1000 мг энцефабола в сутки (внутривенно, в растворе глюкозы) продолжительностью до 26 дней. Число летальных исходов, по наблюдениям этих авторов, уменьшилось до 35,3% против 54,2% в контрольной группе.

Специальное исследование биоэлектрической активности в группе больных, которым проводились стереотаксические операции, показало, что введение энцефабола больным повышает электрическую возбудимость структур, принадлежащих к лимбической системе.

Исследование мозгового кровотока, проведенное Herrschaft (1975) у больных с острой ишемией мозга, показало, что при введении 400 мг энцефабола мозговой кровоток достоверно повышается в белом и сером веществе в ишемических областях мозга, и только в сером — в областях с нормальным исходным кровотоком.

Японские исследователи (Tazaki et al., 1980) на 458 больных, принимавших энцефабол, установили, что при различных видах нарушений мозгового кровообращения, включая транзиторные ишемические атаки, ишемические инсульты и геморрагии, имелась стабильная клиническая картина спустя месяц и более после острого нарушения кровообращения.

Исследование было проведено двойным слепым методом (доза энцефабола — 200 мг 3 раза в день в течение 8 недель). Следует отметить, что заметная разница между плацебо и энцефаболом сказалась только в 8-й неделе наблюдения.

Пантогам обладает седативными свойствами, снижает спонтанную двигательную активность животных, ослабляет агрессивные реакции, оказывает противосудорожное действие, повышает устойчивость к гипоксии, проникает через гемато-энцефалический барьер.

На этих экспериментальных данных основано клиническое применение.

Пантогам уменьшает моторную возбудимость, приводит к упорядочению поведения, одновременно увеличивает трудоспособность, умственную активность, уменьшает или полностью купирует гиперкинетические расстройства. Он улучшает самочувствие, настроение, повышает общий тонус, устраняет головные боли и головокружение. К важным свойствам пантогама относится его влияние на регуляцию функций мочевого пузыря.

Предполагается, что под влиянием пантогама происходит тор-

можение повышается
и приводит к ауто
временно пантогам
патологии астени
Н. Б. Ласкова
пантогамом хронич
синдрома. В процес
ход от генерализов
коррекции поддава
улучшалось общее с
ными, уравновешенн
далась и некоторая
ранее нейроинфекци
Эффект был дос
Таким образом,
при развитии экстр
фалопатией (Р. Р. Н
Важные данные
у больных с наслед
были получены групп
СССР (Е. Д. Марков
группу больных (48
мозжечковыми гипер
тингтона, гепато-цере
тогама в возрастающ
ностью до 4 месяцев,
лепсином или седуксе
нового ряда) уменьш
ние бензодиазепинов
гие исследователи, при
мание на улучшение об
ния слабости, вялости
Тщательное изучен
явило улучшение ее ф
нов и билирубина в
Е. Д. Марковой и соавт
воздействием гомопант
протекающие с участ
ществен для больных
Хороший эффект от
ных с поствакцинальн
фекциями (О. И. Масл
ной и психической ра
держки психического ра

можение повышенного пузырного рефлекса и тонуса детрузора, что и приводит к купированию расстройств мочеиспускания. Одновременно пантогам благоприятно влияет на сопутствующие этой патологии астеноневротические реакции.

Н. Б. Ласкова (1981) сообщает о хороших результатах лечения пантогамом хронического экстрапирамидного нейролептического синдрома. В процессе лечения (3 г — суточная доза) отмечен переход от генерализованных гиперкинезов к локальным. Хуже всего коррекции поддавались оральные гиперкинезы. Одновременно улучшалось общее состояние больных. Они становились более активными, уравновешенными, контактными, улучшалась память, наблюдалась и некоторая редукция резидуальных явлений: перенесенных ранее нейроинфекций и черепно-мозговых травм.

Эффект был достаточно стойким (катамнез до 2 лет).

Таким образом, применение пантогама может иметь значение при развитии экстрапирамидной симптоматики у больных с энцефалопатией (Р. Р. Непесов, 1986).

Важные данные по лечению экстрапирамидных гиперкинезов у больных с наследственными заболеваниями нервной системы были получены группой сотрудников Института неврологии АМН СССР (Е. Д. Маркова с соавт., 1981). Авторы наблюдали большую группу больных (48 человек) с различными экстрапирамидными и мозжечковыми гиперкинезами (миоклонус-эпилепсия, хорей Гентингтона, гепато-церебральная дистрофия и др.). Применение пантогама в возрастающих дозах от 0,5 до 4,0 г в сутки, продолжительностью до 4 месяцев, особенно в комбинации с ривотрилом, антелепсином или седуксеном (и другими препаратами бензодиазепинового ряда) уменьшало гиперкинетический синдром. Применение бензодиазепинов позволяло снижать дозу пантогама. Как и другие исследователи, при применении пантогама авторы обращали внимание на улучшение общего состояния, они не наблюдали уменьшения слабости, вялости, седативного эффекта.

Тщательное изучение функционального состояния печени выявило улучшение ее функции (снижение фракции гамма-глобулинов и билирубина в сыворотке). Это улучшение, по мнению Е. Д. Марковой и соавт. (1981), обусловлено дезинтоксикационным воздействием гомопантотеновой кислоты, включающейся в реакции, протекающие с участием коэнзима-А. Этот момент особенно существен для больных и гепато-лентиккулярной дистрофией.

Хороший эффект от применения пантогама наблюдался у больных с поствакцинальными энцефалитами и другими нейроинфекциями (О. И. Маслова, 1981) в плане уменьшения двигательной и психической расторможенности, судорожного синдрома, задержки психического развития, что объективизировалось данными

ЭЭГ. Влияние пантогама на пирамидный мышечный тонус и двигательные функции при детском церебральном параличе не отмечено.

Хороший эффект наблюдался при лечении заикания: уменьшался клонический компонент заикания.

У детей улучшались память, активное внимание, восприятие, богаче становился эмоциональный фон.

Как уже говорилось, пантогам оказывает значительное противосудорожное действие. Ю. В. Мозолевским и Л. С. Сосновской (1986) пантогам применялся как дополнительное средство в недостаточно эффективной терапии. Отмечено улучшение клинических показателей, более выраженное при малых припадках.

И. В. Ордянская и М. М. Козловский (1981) специально останавливаются на динамике ЭЭГ у больных эпилепсией — снижении амплитуд патологических волн уже при однократном приеме пантогама и редукции разрядов. Эти положительные сдвиги появлялись через 2—3 часа после приема и удерживались на протяжении суток.

Ссылаясь на дезинтоксикационный эффект пантогама, авторы предлагают увеличить суточные дозы до 4,5—6 г, что позволяет значительно сократить число больших приступов или их полностью купировать.

В недавно выполненной работе Л. Г. Полевого с соавт. (1981) обсуждаются вопросы нейрофармакологического действия пантогама. Авторы полагают, что ноотропное действие препаратов, относящихся к указанной группе, может проявляться самостоятельно или в сочетании с различными нейро- и психотропными эффектами.

По мнению этих исследователей, пантогам обладает более широким спектром нейрофармакологической активности, чем пирацетам. Ими было установлено, что оптические изомеры пантогама действуют как парциальные агонисты, конкурируя за один и тот же рецептор (рацемат — наименее активен, правовращающий — вдвое активнее левовращающего). По-видимому, ГАМК-позитивное действие пантогама может быть обусловлено его прямым влиянием на ГАМК-рецепторы.

ГАМК-ергический эффект пантогама более выражен, чем у пирацетама, и лежит в основе его противосудорожного действия. Способность же ослаблять нейротоксические эффекты нейролептиков и эффективность при различной церебральной недостаточности является следствием ноотропной активности.

А м и н а л о н — гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), по своему конечному эффекту близок к ноотропам. Он изменяет функциональную активность мозга, образуется в организме из глутаминовой кислоты, является медиатором тормозных процессов. При обычных способах введения плохо проникает через ГЭБ.

Способность рас-
действием на специф-
рецепторы мозговых
При нарушении
нельзя исключить ее
функциональной акти-
покси.

Под влиянием ГАМК
ней головного мозга,
кровообращение, уско-
(И. А. Сытинский, 19

Действие ГАМК в
с ГАМК-ергическими
с дофаминергическими

В последние годы
ГАМК-рецептора, так
связывание и сродство

В качестве лекарст-
тетическим путем. Пока
налона являются главн-
ного мозга.

Прием ГАМК улучш-
мышление, память, оказы-
способствует восстановле-
лярные расстройства у б-
ращения и после травм

Аминалон назначают
го кровообращения, так
реброваскулярной недос-
двигательной и психичес-
няют при умственной о-
Н. С. Сазонова, Е. Г. Ба-
ников, 1975; Л. Г. Столя-
1978).

Клиническое изучение
проведено на большем ма-
Авторы отмечают, что при
ращения (ОНМК) у ише-

общемозговые, так и оче-
венном введении 20 мл 5-
кого раствора хлорида на-
препарата внутрь до 12 д-
При ХЦВН стабилизир-
повышении), отмечена

Способность расширять сосуды, по-видимому, обусловлена его действием на специфические сосудистые рецепторы (в том числе рецепторы мозговых артерий).

При нарушенном ГЭБ, когда ГАМК лучше проникает в мозг, нельзя исключить ее центральное тормозное влияние. Торможение функциональной активности мозга повышает толерантность к гипоксии.

Под влиянием ГАМК повышается дыхательная активность тканей головного мозга, улучшается утилизация глюкозы, улучшается кровоснабжение, ускоряется удаление из мозга продуктов обмена (И. А. Сытинский, 1977).

Действие ГАМК в ЦНС осуществляется путем взаимодействия с ГАМК-ергическими рецепторами, находящимися в тесной связи с дофаминергическими и другими рецепторами мозга.

В последние годы выделена субъединица белковой природы ГАМК-рецептора, так называемый ГАМК-модулин, регулирующий связывание и сродство рецептора к медиатору — ГАМК.

В качестве лекарственного средства аминалон получают синтетическим путем. Показаниями для клинического применения аминалона являются главным образом сосудистые заболевания головного мозга.

Прием ГАМК улучшает динамику нервных процессов, улучшает мышление, память, оказывает мягкое стимулирующее действие. Способствует восстановлению движений и речи, уменьшает вестибулярные расстройства у больных с нарушениями мозгового кровообращения и после травм головного мозга.

Аминалон назначают как после преходящих нарушений мозгового кровообращения, так и после инсультов и при хронической цереброваскулярной недостаточности (ХЦВН) с целью повышения двигательной и психической активности больных. У детей применяют при умственной отсталости (Л. С. Петелин и соавт., 1971; Н. С. Сазонова, Е. Г. Балашова, 1974; Ф. А. Поемный, Б. М. Трубников, 1975; Л. Г. Столярова с соавт., 1972; Л. Г. Гаркуша с соавт., 1978).

Клиническое изучение действия аминалона (гаммалона) было проведено на большом материале Л. С. Петелиным с соавт. (1971). Авторы отмечают, что при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) у ишемических больных быстрее проходили как общемозговые, так и очаговые симптомы. При капельном внутривенном введении 20 мл 5%-го раствора 10 г на 500 мл изотонического раствора хлорида натрия эффект был выше, чем при приеме препарата внутрь до 12 драже по 0,25 г (т. е. 3 г препарата).

При ХЦВН стабилизировалось артериальное давление (при его повышении), отмечена нормализация эмотивной сферы, поведе-

ния, психической истощаемости — улучшалась память. Длительность лечения — до 2 месяцев. Эффект сохранялся 6—8 месяцев.

Н. Н. Аносов, Б. С. Виленский (1978) отмечают высокую эффективность гаммалона в острой стадии ишемического инсульта, однако только при внутривенном капельном введении.

Авторы указывают на заместительный характер терапии ГАМК, которая в норме содержится в головном мозге.

Неясность представлений о действии аминалона выражается в том, что М. Д. Машковский и соавторы еще в 1974 году упоминают о ГАМК как о медиаторе торможения, а другие авторы отмечают его стимулирующее влияние на мозговой метаболизм и спазмолитический эффект (Л. С. Петелин, Л. И. Гольденберг, 1971; Н. С. Сазонова, Е. Г. Балашова, 1974; Ф. А. Поемный, Б. М. Трубников, 1975; Л. Г. Столярова и соавт., 1972; Л. Г. Гаркуша и соавт., 1978; Л. С. Петелин и соавт., 1971).

Л. С. Петелин и Л. И. Гольденберг (1971) у 64% больных наблюдали более быстрое и значительное восстановление функций, чем без назначения аминалона.

У 30% общего числа больных, леченных ГАМК, наблюдается «пробуждающий» эффект — быстрый выход из сопорозного состояния.

Аналогичные данные показывают Н. Н. Аносов и Б. С. Виленский (1978): у 24 из 40 коматозных и сопорозных больных уже к концу инфузии препарата степень угнетения сознания уменьшалась с последующим быстрым регрессом неврологической симптоматики. Менее выраженный эффект наступил у 12 больных, 4 — умерли. При высоком АД отмечено его заметное снижение.

Л. С. Петелин, В. А. Пигарев (1971) указывают, что при приеме внутрь гаммалона при двойном слепом методе даже и максимальные дозы дают незначительный клинический эффект. То же подтверждают Н. Н. Аносов и Б. С. Виленский (1978) на 45 наблюдениях и Д. А. Марков с соавт. (1973).

Н. Н. Аносов и Б. С. Виленский (1978) полагают, что поскольку гаммалон в организме превращается в янтарную кислоту и включается в цикл Кребса, что сопровождается выделением значительного количества энергии, более вероятен и значим второй механизм — активизация энергетических процессов (нормализация гликолиза, повышение усвоения глютаминовой кислоты, нейтрализация аммиака).

Указывается, что гаммалон, действуя в качестве медиатора на ряд звеньев адрено- и холинергических структур, корректирует действие нейронов, активизирующих ретикулярную формацию, а также способствует умеренной вазодилатации, усилению мозгового кровотока, повышению потребления кислорода мозгом.

Данное положение
«пробуждающий»
нии удается бы-
коматозного со-
ших от различн-
Скорость вве-
ром введении ра-
Можно вводить
При назначении
ский и многие др-
двигательное бес-
Мы в своих н-
дозах (0,25 г х 6-
артериального да-
Сермион
ческим средством
расстройств. Отн-
рам и, таким обра-
ления. Одновремен-
чение мозгового к-
болизм нервных кл-
мембран, регулирую-
особенно при хрон-
Сермион усиливает
приводит к улучшен-
с соавт., 1983; В. Н.
нование говорить о
Отмечено (Clarke)
от дозы. Малые дозы
Дозы в 25 мг/кг п-
ному влиянию преп-
Сермион выпуска-
ших 4 мг препарата.
Нами и другими авто-
рова, В. Г. Высоцка-
мышечно или внутри-
изотонического ра-
ций с последующим
внутри. Возможны б-
внутривенные инъек-
«острых» состояниях
гового кровообраще-
8 мг внутривенно в се-
чером. Таким образо-

Данное положение находит свое подтверждение в своеобразном «пробуждающем» действии гаммалона. При его раннем назначении удается быстро выводить больного из сопорозного, а порой и из коматозного состояния больных с инсультами, а также пострадавших от различных отравлений.

Скорость введения — 25—35 капель в 1 минуту. При более быстром введении развивается коллапс (а тем более — при струйном). Можно вводить внутривенно 2 раза в сутки в течение 3—4 дней. При назначении 3—4 таблеток в сутки (Н. Н. Аносов, Б. С. Виленский и многие другие) отмечены побочные явления — бессонница, двигательное беспокойство.

Мы в своих наблюдениях также отмечали при максимальных дозах (0,25 г х 6—8 раз в сутки) бессонницу, иногда — повышение артериального давления, повышение сексуальной возбудимости.

Сермион (ницерголин) является активным синтетическим средством, созданным для лечения цереброваскулярных расстройств. Относится к центральным альфа-адреноблокаторам ■, таким образом, способствует снижению артериального давления. Одновременно с воздействием на сосудистый тонус и увеличение мозгового кровотока отмечено влияние сермиона на метаболизм нервных клеток — препарат улучшает функцию клеточных мембран, регулирует обмен воды и электролитов, уровень ц-АМФ, особенно при хронической цереброваскулярной недостаточности. Сермион усиливает процессы метилирования и синтез РНК, что приводит к улучшению процесса обучения и памяти (Л. С. Петелин с соавт., 1983; В. Н. Шток, 1984). Эти свойства препарата дают основание говорить о ноотропоподобном действии сермиона.

Отмечено (Clark B., 1979), что клиническое действие зависит от дозы. Малые дозы (10 мкг/кг) суживают сосуды, повышают АД. Дозы в 25 мг/кг приводят к снижению АД благодаря центральному влиянию препарата.

Сермион выпускается в таблетках по 5 мг и в ампулах, содержащих 4 мг препарата. Курс лечения проводился в течение 2—4 недель. Нами и другими авторами (Н. В. Лебедева, И. А. Сучкова, В. А. Чухрова, В. Г. Высоцкая, 1987) препарат сначала назначался внутримышечно или внутривенно капельно 1 ампулу (4 мг) на 200—400 мл изотонического раствора хлорида натрия в количестве 10—20 инъекций с последующим закреплением эффекта приемом препарата внутрь. Возможны были и другие варианты: внутримышечные или внутривенные инъекции, потом прием внутрь. Иногда, при более «острых» состояниях, например, через неделю после нарушения мозгового кровообращения суточная доза сермиона увеличивалась до 8 мг внутривенно в сочетании с приемом внутрь по 10 мг утром и вечером. Таким образом, суточная доза была равна 28 мг.

Клинические показания для лечения сермионом определялись наличием сосудистого заболевания с той или иной степенью сосудисто-мозговой недостаточности, начиная от больных с начальными признаками недостаточности кровоснабжения мозга (И. А. Сучкова с соавт., 1975) до тяжелых степеней хронической сосудисто-мозговой недостаточности у больных пожилого возраста (Д. Бенте с соавт., 1983). Препарат назначался также больным с мигренью и при острых нарушениях мозгового кровообращения. При этом учитывалась не только возможность снижения АД, но и антиагрегационный эффект препарата. Это имеет особое значение, поскольку показано, что одним из звеньев в патогенезе цереброваскулярных расстройств могут быть вазомоторные нарушения и изменения реологических свойств крови, приводящие к ухудшению микроциркуляции в мозге. Так, установлено, что при ишемических инсультах, а также при церебральных гипертонических кризах происходит активация кровяных пластинок, которая в значительной мере определяет развитие микроциркуляторных расстройств в мозге и образование тромбоцитарных эмболов в артериальной системе.

Проведенные в Институте неврологии АМН СССР В. Г. Высоцкой исследования выявили повышение агрегационной активности кровяных пластинок до начала лечения больных. На фоне лечения сермионом через неделю и при последующих исследованиях происходило снижение изучаемого показателя с 71,8% под влиянием АДФ и 69% под влиянием адреналина до нормальных цифр.

Это снижение агрегации касалось всех групп больных — с начальными признаками недостаточности кровоснабжения мозга, с хронической цереброваскулярной недостаточностью, при ишемическом инсульте и преходящих нарушениях мозгового кровообращения. Клинический эффект совпадал с данными лабораторных исследований. Таким образом, более значительному клиническому эффекту соответствовала более высокая степень снижения агрегации (иногда в 2 раза).

У больных с начальными признаками кровоснабжения мозга под влиянием сермиона состояние компенсировалось полностью. При преходящих нарушениях мозгового кровообращения ишемические атаки прекращались или становились более редкими. Однако в 20% случаев улучшения не наступало. При отсутствии клинического улучшения агрегация тромбоцитов мало отличалась от исходной величины. Таким образом, положительный эффект сермиона при лечении повторных преходящих нарушений мозгового кровообращения может быть обусловлен участием в их генезе механизма артериоартериальных эмболий тромбоцитарного происхождения.

При остро развившихся легких и средней тяжести ишемических инсультах (Л. С. Петелин и соавт., 1983) лечение сермионом начи-

нали на 3—5-й день
проводимого лечения
регресс неврологиче
повышение уровня
Данные исследов
соавт., 1983; В. Н. Ш
го кровенаполнения
полушарной асиммет
пульсового кровенап
т. е. действие сермио
вания. Электроэнцефа
мозгового кровообра
У пожилых больных
ляторной энцефалопат
двойном слепом мето
2—7,5 Гц, увеличение
бета-ритмов).

Представляет инте
денное в Институте
Т. Н. Шарыповой (198
поводу ишемического
ческой болезни и атер
Исследование про
32-детекторной систем
Каждому больному
на фоне гипервентиля
препарата. Проба с ги
состояния реактивност
Регионарный мозго
чения сермионом соста
жен на 13,7% в сравн
нашим данным, $72,2 \pm$
Процентная CO_2 —
больных, которым бы
была в пределах $1,9 \pm$
имела статистическую
нению с нормальной
 $3,0 \pm 0,7\%$ мк мм рт. с
После введения бол
группы в целом не изм
(100 г) — 1 мин⁻¹. Вмест
факт, что изменения м
ми. Это дало основание
группу составили 7 бол

нали на 3—5-й день инсульта при отсутствии эффекта от обычно проводимого лечения. Не было установлено заметного влияния на регресс неврологических симптомов. Отмечено снижение давления и повышение уровня бодрствования.

Данные исследования РЭГ (Н. В. Лебедева, Л. В. Плетнева и соавт., 1983; В. Н. Шток, 1984) указывали на увеличение пульсового кровенаполнения, снижение тонуса артерий, уменьшение межполушарной асимметрии. В. Н. Шток отмечает, что увеличение пульсового кровенаполнения было выше в больном полушарии, т. е. действие сермиона не сопровождалось феноменом обкрадывания. Электроэнцефалограмма у больных с легкими нарушениями мозгового кровообращения менялась мало (В. А. Чухрова, 1975). У пожилых больных с явлениями сенильной деменции и дисциркуляторной энцефалопатией Д. Бенте с соавт. (1983) отметил при двойном слепом методе уменьшение медленных волн в диапазоне 2—7,5 Гц, увеличение частот порядка 8,5—12 Гц (т. е. альфа- и бета-ритмов).

Представляет интерес исследование мозгового кровотока, проведенное в Институте неврологии АМН СССР И. В. Мусатовой и Т. Н. Шарыповой (1986) у 16 больных, наблюдавшихся в клинике по поводу ишемического инсульта, развившегося на почве гипертонической болезни и атеросклероза.

Исследование проводили ингаляционным методом ^{133}Xe на 32-детекторной системе «Вальмет» (Финляндия).

Каждому больному проводилось четыре исследования: «в покое», на фоне гипервентиляции, до введения сермиона и после инъекции препарата. Проба с гипервентиляцией использовалась для оценки состояния реактивности церебральных сосудов.

Регионарный мозговой кровоток для всей группы в целом до лечения сермионом составил $55,2 \pm 9,3 \text{ мл } (100 \text{ г})^{-1} \text{ мин}^{-1}$ и был снижен на 13,7% в сравнении с нижней границей нормы, равной, по нашим данным, $72,2 \pm 8,3 \text{ мл } (100 \text{ г})^{-1} \text{ мин}^{-1}$.

Процентная CO_2 —реактивность церебральных сосудов у 11 больных, которым была произведена проба с гипервентиляцией, была в пределах $1,9 \pm 1,4\% \Delta \text{ rCBF}$ на каждый мм рт. ст. paco_2 и имела статистическую достоверность различий ($p < 0,01$) по сравнению с нормальной величиной у лиц контрольной группы, равной $3,0 \pm 0,7\% \text{ мм рт. ст. } \text{paco}_2^{-1}$.

После введения больным сермиона мозговой кровоток для всей группы в целом не изменился и остался в пределах $54,5 \pm 8,07 \text{ мл } (100 \text{ г})^{-1} \text{ мин}^{-1}$. Вместе с тем следует обратить внимание на тот факт, что изменения мозгового кровотока были разнонаправленными. Это дало основание выделить две группы наблюдений. Первую группу составили 7 больных, у которых на фоне сермиона имело

место увеличение мозгового кровотока, и вторую — 9 больных, у которых изменения в церебральной гемодинамике сопровождались уменьшением мозгового кровотока.

У 7 больных, вошедших в первую группу, т. е. в 53,7% наблюдений, на фоне сермиона произошло увеличение мозгового кровотока. Средний регионарный мозговой кровоток (ср. гМК) у больных до сермиона был в пределах $49,4 \pm 9,4$ мл $(100 \text{ г})^{-1} \text{ мин}^{-1}$, в то время как после введения указанного препарата стал равным $57,7 \pm 6,9$ мл $(100 \text{ г})^{-1} \text{ мин}^{-1}$ ($P < 0,1$), т. е. увеличился на $18,4 \pm 11\%$. Это сопровождалось уменьшением сосудистого сопротивления с 2,36 мм рт. ст. мл $(100 \text{ г})^{-1} \text{ мин}^{-1}$ до 1,85 мм рт. ст. мл $(100 \text{ г})^{-1} \text{ мин}^{-1}$. Изменения мозгового сосудистого сопротивления имели статистическую достоверность различий ($P < 0,05$).

Следует отметить, что увеличение мозгового кровотока имело место у больных, у которых проведенная проба с гипервентиляцией выявила в 6 из 7 наблюдений негрубые изменения в реактивности церебральных сосудов, на уменьшение напряжения CO_2 в артериальной крови. Процентная CO_2 -реактивность церебральных сосудов у больных была в пределах 2,78 вместо $3,0 \pm 0,77\%$ мм рт. ст. раCO_2 у лиц контрольной группы, и лишь в одном наблюдении проба с гипервентиляцией не изменила регионарного мозгового кровотока.

В 9 наблюдениях, составивших вторую группу, т. е. в 56,3% случаев, введение сермиона сопровождалось уменьшением мозгового кровотока; гМК у больных данной группы в исходном состоянии был равным $59,8 \pm 6,83$ мл $(100 \text{ г})^{-1} \text{ мин}^{-1}$, в то время как после введения сермиона стал равным $52,0 \pm 8,32$ мл $(100 \text{ г})^{-1} \text{ мин}^{-1}$ ($P < 0,05$), т. е. уменьшился на $12,8 \pm 8,4\%$. Уменьшение мозгового кровотока у больных сопровождалось увеличением мозгового сосудистого сопротивления с 1,8 до 1,96 мм рт. ст. мл $(100 \text{ г})^{-1} \text{ мин}^{-1}$. Однако указанное изменение мозгового сосудистого сопротивления не имело статистическую достоверность различия. В этой группе наблюдений проба с гипервентиляцией была сделана только 4 больным, однако во всех наблюдениях имело место значительное снижение реактивности церебральных сосудов на уменьшение напряжения CO_2 в артериальной крови. Процентная CO_2 -реактивность составила $1,19 \pm 0,5\%$ мм/мм рт. ст. раCO_2 и имела статистическую достоверность различия ($P < 0,001$) от данных показателей у здоровых лиц нашей контрольной группы.

Итак, использование количественного метода определения мозгового кровотока в оценке влияния сермиона на состояние церебральной гемодинамики у больных с сосудистыми поражениями мозга позволило выявить воздействие указанного препарата на кровообращение в мозге. Изменения регионарного мозгового кровотока проявлялись как в виде его увеличения, так и уменьшения.

Установлено, что увеличение мозгового кровотока имело место у больных с сохранной способностью церебральных сосудов к констрикции, выявленной при снижении раСО_2 в момент произвольной гипервентиляции. Снижение мозгового кровотока на фоне сермиона было отмечено у больных с нарушенной констрикторной способностью церебральных сосудов.

Сложность оценки влияния сермиона (ницерголина) на мозговой кровоток у больных цереброваскулярными заболеваниями определяется тем, что, по экспериментальным данным последних лет, он оказывает нормализующее влияние на дыхание митохондрий клеток, особенно в условиях ишемии мозга, влекущей за собой изменения и церебрального метаболизма.

Полученные данные позволяют прийти к заключению, что увеличение мозгового кровотока в одной группе наблюдений, у больных цереброваскулярными заболеваниями на фоне сермиона явилось следствием прямого альфа-адреноблокирующего действия препарата. Это может быть подтверждено отсутствием в этой группе больных грубых изменений констрикторных свойств церебральных сосудов, свидетельствующих о сохранности адренореактивных систем. Применение сермиона способствовало блокированию системы, воспринимающей сосудосуживающие импульсы с высвобождением тормозных сосудорасширяющих эффектов. Это вызвало у больных увеличение мозгового кровотока. Необходимо подчеркнуть, что в экспериментальной работе А. Jong с соавт. (1979) у крыс с сохранной реактивностью церебральных сосудов на гиперкапнию также отмечено четкое альфа-адреноблокирующее влияние ницерголина, сопровождавшееся у животных увеличением мозгового кровотока. Авторами установлена зависимость альфа-адреноблокирующего влияния препарата от его дозы.

Уменьшение мозгового кровотока на фоне сермиона у больных с резким снижением констрикторных свойств церебральных сосудов, возможно, является следствием извращенной реакции рецептора с развитием депрессорного эффекта вместо прессорного. Уменьшение и увеличение мозгового кровотока при применении ницерголина у больных цереброваскулярными заболеваниями отмечено рядом исследователей и, в частности J. Liff L. D. с соавт. (1979). Однако эти авторы, не располагая данными о состоянии реактивности церебральных сосудов у больных, не остановились на причинах разнонаправленного действия препарата в клинике.

Таким образом, исследование регионарного мозгового кровотока у больных цереброваскулярными заболеваниями, леченных сермионом, позволяет прийти к заключению о целесообразности применения данного препарата в клинической практике. Появление эффекта улучшения мозгового кровообращения, по нашим данным,

возможно при лечении больных, в клинической картине которых имеет место редукция мозгового кровотока, сочетающаяся с негрубым изменением состояния реактивности церебральных сосудов.

Результаты, полученные другими авторами, также указывают на увеличение мозгового кровотока после введения сермиона. Так, С. В. Мадорский с соавт. (1983) отмечает, что после различных нейрохирургических операций инфузия сермиона оказывала положительный эффект на состояние мозгового кровотока в случаях с благоприятным клиническим течением. Наблюдалось его повышение в среднем на $10,5 \pm 2,5$ мл (100 г) мин в обоих полушариях мозга и сглаживании межполушарной асимметрии со значительным усилением кровотока в зоне локальной ишемии. Это обстоятельство подчеркивает отсутствие феномена обкрадывания. При развитии послеоперационной ишемии ствола введение сермиона приводило к регрессу неврологической симптоматики.

Правда, в подобных случаях нельзя исключить эффективности одновременно проводимой противоотечной терапии и спонтанного улучшения, поскольку четких контрольных данных в работе не представлено.

Изменения ЭЭГ, по данным В. А. Чухровой, несколько запаздывают по сравнению с выравниванием показателей тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза. Значимые положительные сдвиги на ЭЭГ — виде уменьшения степени выраженности общемозговых изменений — уменьшении общей дизритмии, возрастании индекса альфа-ритма — наблюдались после приема сермиона внутрь. Таким образом, улучшение процессов метаболизма в нервной ткани является как бы вторичным. Вместе с тем С. В. Мадорский и соавт. (1983), записывая ЭЭГ на фоне инфузионного введения 4 мг препарата однократно и 12 мг в сутки (а в отдельных случаях до 8 мг однократно и 30 мг в сутки), наблюдали при благоприятном клиническом течении снижение мощности альфа-активности, повышение тета-активности на 5-й минуте введения ницерголина. Через час после начала введения отмечено снижение дельта-, усиление тета- и альфа-активности до фоновых значений. Усиливалась степень выраженности межполушарных связей по бета-активности. Эти данные позволили авторам сделать вывод об увеличении неспецифических активирующих влияний ретикулярной формации ствола.

По-видимому, нельзя исключить разнонаправленность действия сермиона: его первичное непосредственное влияние на агрегацию, альфа-рецепторы сосудистой стенки и, наконец, его центральное действие, обуславливающее изменение сосудистого тонуса.

Можно думать, что улучшение общего состояния, памяти, уровня бодрствования определяется активирующим влиянием ретикулярной формации на кору головного мозга.

Артериальное
к снижению. О
наблюдалось. Л.
что гипотензивн
ходное давление
должений прием
уровня. Все же
одного лечения
Существенны
было выявлено.
боль в течение 3

Последними
старение приводит
вующих в синтезе
му ряд исследований
на нейротрансми
Эти работы показ
на в мезолимбич
концентрации ос
и диоксифенилук

Влияние на м
сермиона в отлич
вызывают подобн
В связи с эти
ния сермиона я
ность.

Клиническая
достаточности в
ного метаболизма
процессов в мозг
патологии и при

В многочисле
так и сравнительн
В ряде этих иссл
таты, полученные
компьютерной оц
растание быстры
выполнении псих

Однако собствен
неврологии нет.
Кавинтон п
препарат завоевал
специальностей и
ствию кавинтон я

Артериальное давление при приеме сермиона имело тенденцию к снижению. Однако никакого драматического снижения АД не наблюдалось. Л. С. Петелин, В. Н. Шток (1983) и другие отмечают, что гипотензивный эффект был тем больше, чем выше было исходное давление. Этот гипотензивный эффект усиливался при продолжении приема препарата, достигая привычного для большого уровня. Все же при тяжелой исходной артериальной гипертензии одного лечения сермионом недостаточно.

Существенных побочных явлений при лечении сермионом не было выявлено. Лишь некоторые больные жаловались на головную боль в течение 30—60 минут после приема препарата.

Последними исследованиями показано (Е. Тратник, 1987), что старение приводит к изменению активности ряда ферментов, участвующих в синтезе и деградации нейротрансмиттеров в мозге. Поэтому ряд исследований был проведен для оценки влияния сермиона на нейротрансмиттерные системы, особенно допаминергическую. Эти работы показали, что сермион улучшает формирование допамина в мезолимбических структурах (эффект определяли, измеряя концентрации основных метаболитов допамина: гомованилиновой и диоксифенилуксусной кислот).

Влияние на метаболизм допамина является специфическим для сермиона в отличие от других производных эрголина, которые не вызывают подобных изменений.

В связи с этими данными наиболее важной областью применения сермиона является хроническая церебральная недостаточность.

Клиническая симптоматология хронической церебральной недостаточности в какой-то степени отражает нарушения нейронального метаболизма, а сермион, будучи активатором метаболических процессов в мозге, является клинически активным при этом виде патологии и при старческом слабоумии.

В многочисленных клинических исследованиях как открытых, так и сравнительных, был показан положительный эффект сермиона. В ряде этих исследований положительные терапевтические результаты, полученные после лечения сермионом, были подтверждены при компьютерной оценке ЭЭГ (уменьшение медленных дельта- и нарастание быстрых бета-ритмов), значительным улучшением при выполнении психометрических тестов.

Однако собственного опыта по данному вопросу в отечественной неврологии нет.

Кавинтон применяется в Советском Союзе с 1976 года. Этот препарат завоевал широкую популярность среди врачей различных специальностей и в первую очередь невропатологов. По своему действию кавинтон является вазоактивным средством. Он, как это дока-

зано многочисленными экспериментальными и клиническими наблюдениями, расширяет сосуды мозга, усиливает кровоток и улучшает снабжение мозга кислородом. Кроме того, кавинтон непосредственно влияет на метаболизм нервной ткани, способствуя утилизации глюкозы, накоплению в тканях АТФ, способствует повышению катехоламинов в тканях головного мозга. Эти свойства препарата объясняют особенности действия препарата, его ноотропный эффект у больных с различными неврологическими заболеваниями, сопровождающимися не только недостаточностью кровоснабжения мозга, но и неврологическим дефицитом вследствие возрастных изменений, например, при энцефалопатиях. Как было показано (Л. Спорни 1976), кавинтон обладает анаболическим действием на метаболизм. Он улучшает возможности сопротивления нервных клеток вредным влияниям посредством создания более выгодных энергетических условий и усиления питания тканей в центральной и периферической нервной системе.

Следует подчеркнуть, что усиление мозгового кровотока отмечается преимущественно в коре, таламусе и гипоталамусе. Эти изменения сохраняются достаточно длительное время — до двух часов.

В больших клинических обзорах (Л. Форгач, 1983, 1986) подробно представлены данные о результатах применения кавинтона при различных состояниях, сопровождающихся неврологическим дефицитом, вызванным недостаточностью кровоснабжения мозга.

Нами проведен ретроспективный анализ более чем 1000 наблюдений за больными с различными, преимущественно сосудистыми заболеваниями нервной системы, получавшими кавинтон в виде капельных внутривенных вливаний, внутривенных инъекций и в таблетированной форме (материалом для обобщения послужили официальные отчеты клиник, изучавших кавинтон, доклады на симпозиумах, посвященных кавинтону, в Москве и Будапеште, наши собственные наблюдения, проводившиеся в Институте неврологии АМН СССР (см. табл. 20)).

В соответствии с показаниями кавинтон назначался больным гипертонической болезнью и атеросклерозом с нарушениями мозгового кровообращения различного характера, больным с вегетативными пароксизмами, в том числе с мигренью, больным с ревматическим васкулитом, а также с другими заболеваниями нервной системы — остеохондрозом, арахноидитом, при травматической энцефалопатии. Получали курс кавинтона 10 больных с энцефаломиелитом, а также больные с различными заболеваниями глаз и уха.

Возраст больных колебался от 15 до 90 лет. Число мужчин и женщин было примерно одинаковым в разных возрастных группах.

Кавинтон применялся на первых этапах исследования внутривенно струйно в дозе 10 мг в 10 мл 5%-го раствора глюкозы или

Острые нарушения мозгового кровообращения
Острая гипертоническая энцефалопатия
Хроническая цереброваскулярная недостаточность
Остаточные явления после инсульта
Вегетоангиодистония
Спинальная сосудистая недостаточность
Энцефаломиелит
Травматическая энцефалопатия
Начальные признаки болезни Альцгеймера
Гериатрические болезни
ЛОР-заболевания (хронический отит, евстахиит)
Болезнь Меньера
Офтальмологические заболевания
глаукома
хориоретинальная дистрофия
склеротическая макулопатия
нарушения кровообращения в сетчатке
ретинопатия различного происхождения

10 мл физиологического раствора 5-10 дней или перорально 60 дней. В дальнейшем применение кавинтона стали с успехом применять 60—100 мг кавинтона в течение 5—20 дней. приема до 3—4 месяцев 20 мл 5%-й глюкозы в виде каротидной ангиографии, так и в комбинации с другими препаратами. При оценке действия кавинтона в различных случаях остановимся ниже. Что же показали результаты При инсультах ишемического типа

Таблица 20

Заболевания, при которых назначался кавинтон

Нозологические формы	Количество больных
Острые нарушения мозгового кровообращения, включая преходящие расстройства и гипертонические кризы	93
Острая гипертоническая энцефалопатия	11
Хроническая цереброваскулярная недостаточность	305
Остаточные явления после нарушения мозгового кровообращения	57
Вегетоангиодистония (включая мигрень)	113
Спинальная сосудистая недостаточность	9
Энцефаломиелит	10
Травматическая энцефалопатия	12
Начальные признаки недостаточности кровоснабжения мозга	7
Гериатрические больные	320
ЛОР-заболевания (кохлеарные невриты, престиакузис, болезнь Меньера)	70
Офтальмологические заболевания:	
глаукома	33
хориоретинальная дистрофия	15
склеротическая макулодистрофия	24
нарушения кровообращения на глазном дне	6
ретинопатия различного генеза	4

10 мл физиологического раствора 1—2 раза в сутки в течение 3—30 дней или перорально 5—10 мг 2—3 раза в сутки на протяжении 10—60 дней. В дальнейшем, после того как выяснилось, что струйное применение кавинтона может вызывать асептические флебиты, стали с успехом применять капельные внутривенные вливания 20—60—100 мг кавинтона на 200—500 мл физиологического раствора в течение 5—20 дней. Была увеличена и длительность перорального приема до 3—4 месяцев. Шести больным кавинтон в дозе 10 мг на 20 мл 5%-й глюкозы однократно вводился интраартериально во время каротидной ангиографии. Кавинтон применялся как в чистом виде, так и в комбинации с гипотензивными, сердечными, антидиабетическими препаратами, витаминами и т. д.

При оценке действия препарата учитывалась динамика клинических проявлений и ряд лабораторных показателей, на которых мы остановимся ниже.

Что же показали проведенные клинические наблюдения?

При инсультах ишемического характера (1—2-я неделя забо-

левания) пероральный прием препарата видимого эффекта не дает.

При струйном и особенно капельном внутривенном введении препарата после 2—4-й капельницы наблюдалось заметное уменьшение общемозговых симптомов, головной боли, загруженности, сонливости. Постепенно по мере лечения больные становились более активными. При тяжелых инсультах, сопровождавшихся глубоким расстройством двигательных и чувствительных функций, грубыми речевыми нарушениями, значимого влияния кавинтона на восстановление очаговых симптомов не отмечено. Это касается инсультов с локализацией очагов в полушариях и стволе головного мозга (например, синдроме Валленберга-Захарченко). При более легких инсультах, при которых двигательные и чувствительные нарушения были менее выраженными, и при преходящих очаговых нарушениях мозгового кровообращения на фоне атеросклероза или гипертонической болезни кавинтон приводил к значительному или даже полному постепенному обратному развитию очаговых неврологических симптомов.

Имеется статистически достоверное различие ($p < 0,001$) терапевтического эффекта кавинтона и папаверина с эуфиллином как при острых нарушениях мозгового кровообращения, так и при хронической цереброваскулярной недостаточности. Хороший положительный эффект (по данным кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова) наблюдался в группе «острых» больных, леченных кавинтоном, в 31% случаев, а при лечении папаверином и эуфиллином — только в 13%, тогда как общий положительный эффект в обеих группах существенно не отличался: 64,7% против 66% соответственно.

Сравнение с контрольной группой показало, что регресс очаговых неврологических симптомов у больных, получавших кавинтон, начинался на 3—5-й день назначения препарата, а в контрольной группе — на 7—14-й.

Л. Форгач, ссылаясь на работы японских исследователей, обращает внимание на положительный эффект кавинтона при его приеме внутрь в дозе 20 мг 3 раза в день в течение 1—3 месяцев у больных после нарушения мозгового кровообращения на ранних этапах восстановительного периода. Выявлено четкое уменьшение субъективных симптомов, психоневрологических показателей и объективной неврологической симптоматики примерно у 44% больных. Правда, в этих случаях нельзя полностью исключить возможность спонтанного восстановления. Тем более что четкого контроля с плацебо или другими препаратами не проводилось.

При хронической цереброваскулярной недостаточности (дисциркуляторной энцефалопатии) при длительности заболевания от года или более та или иная степень улучшения практически наступа-

ла у всех больных
парата сказыва
ная боль, тя
симптомы исче
больных 1—2-й
ния.

Как показ
логии АМН СС
пельные вливан
состояние псих
нической энцеф
применении кави
препаратов, как

Наблюдалось
рости реакции, ч
этом одновремен
графических пок
больных 2-й стад
дающихся у боль
влияние препарата
ный тонус, поход
но значительно
антипаркинсониче

Как и в острой
нарушений практи
Вестибуло-мозж
ваются у больных
обращения (НМК)
инсультом, существ
ской цереброваскул
мозжечковые расст
шаются.

При вегетодистон
ложительное действ
70 больных, наблю
Московском медицин
ловной боли, урежен
Эффективность п
ческих синдромах п

Резкого снижения
снижение наблюдало
20 мм рт. ст. Снижен
чено повышение сист
введения препарата.

ла у всех больных. В первую очередь положительное действие препарата сказывалось на субъективных симптомах, таких, как головная боль, тяжесть в голове, шум в ушах, головокружение. Эти симптомы исчезали полностью или значительно уменьшались у больных 1—2-й стадии и в меньшей степени в 3-й стадии заболевания.

Как показали наблюдения, проведенные в Институте неврологии АМН СССР Р. Р. Непесовым с соавторами, внутривенные капельные вливания кавинтона (10 вливаний) значительно улучшают состояние психических функций у больных хронической гипертонической энцефалопатией; в ряде случаев степень улучшения при применении кавинтона превосходила результаты применения таких препаратов, как энцефабол и даже ноотропил (пирацетам).

Наблюдалось улучшение памяти, концентрации внимания, скорости реакции, что подтвердили контрольные исследования. При этом одновременно наблюдалось улучшение электроэнцефалографических показателей. Наиболее заметный эффект отмечен у больных 2-й стадии. Из других патологических признаков, наблюдающихся у больных с энцефалопатией, отмечено положительное влияние препарата на подкорковые симптомы: гипомимию, мышечный тонус, походку, своеобразную позу. Они не исчезают совсем, но значительно уменьшаются без дополнительного приема антипаркинсонических препаратов.

Как и в острой стадии, степень двигательных и чувствительных нарушений практически не изменялась.

Вестибуло-мозжечковые расстройства хорошо восстанавливаются у больных с преходящими нарушениями мозгового кровообращения (НМК). Если же они обусловлены уже развившимся инсультом, существенной динамики не выявляется. При хронической цереброваскулярной недостаточности умеренно выраженные мозжечковые расстройства, в частности атаксия, заметно уменьшаются.

При вегетодистонии с цефалгическим синдромом отмечается положительное действие кавинтона на головную боль. При мигрени из 70 больных, наблюдавшихся по поводу этого заболевания в Первом Московском медицинском институте, у всех больных отмечено уменьшение головной боли, урежение приступов.

Эффективность препарата при различных видах НМК и клинических синдромах показана в таблицах 21 и 22.

Резкого снижения АД у больных не наступало. Более заметное снижение наблюдалось при высоком исходном давлении — на 15—20 мм рт. ст. Снижение АД не было стойким. В ряде случаев отмечено повышение систолического давления через 30—60 мин после введения препарата.

Таблица 21

Эффективность препарата кавинтон

Виды цереброваскулярной патологии	Положительный эффект, %
Острые нарушения мозгового кровообращения	56,1
Хроническая цереброваскулярная недостаточность	67,3
Остаточные явления после нарушения мозгового кровообращения	28,5
Вегетоангидистония	81,0

Таблица 22

Эффективность лечения кавинтоном при различных клинических синдромах

Синдромы	Эффективность лечения, %		
	Значительный эффект	Умеренный эффект	Нет эффекта
Параличи	9,26	8,64	82,2
Мозжечковые и вестибулярные нарушения	23,8	38,1	38,1
Подкорковый синдром у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью	60,31	17,6	22,09
Память	8,5	49,2	42,3
Нарушения высших корковых функций	29,8	47,2	23,0
Цефалгия	31,0	50,6	18,4
Астенический синдром	9,0	75,3	15,7

Одним из важных свойств кавинтона является усиление его влияния на мозговой кровоток и метаболизм в условиях гипоксии (Бенеш, 1976).

Особенностью действия кавинтона, как показали многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения (Fenyés, Tarjany, Landvanszky, 1976; Bencsath et al., 1976), является его избирательное влияние на мозговой кровоток, причем наиболее отчетливое повышение последнего отмечено у больных с цереброваскулярными заболеваниями (Orosz et al., 1986). Это касается больных не только молодого, но и пожилого возраста. Улучшение РЭГ-кривой было показано Hadjiev и Yanchea для «здорового» и «больного» полушария в случаях с очагами размягчения вследствие тром-

боза сонных артерий. Они не выявили феномена обкрадывания, не было получено стил-синдрома и в наших наблюдениях (по данным РЭГ и клиники). Можно думать, что указанное обстоятельство объясняется особенностями кавинтона, который оказывает влияние не только на сосудистое русло, но и на метаболизм. Karpati (1976) высказывает предположение о возможности первичного воздействия кавинтона на метаболизм головного мозга и вторичном повышении кровотока. Это влияние на метаболизм делает кавинтон особенно ценным для нас препаратом.

Возможно, именно этим обстоятельством объясняется хорошее действие кавинтона у лиц пожилого возраста и у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью.

Эффективность кавинтона наиболее высока при ранних и хронических цереброваскулярных заболеваниях, в частности при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) и ранней дисциркуляторной энцефалопатии (РДЭ) (Н. С. Алексеева, Б. А. Кистенев, 1983; Е. Н. Козлова и соавт., 1983; Н. В. Лебедева и соавт., 1979; В. Н. Шток, 1984). Сведения об особенностях лечебного действия кавинтона в зависимости от возраста больных противоречивы.

По данным одних авторов (Б. А. Кистенев и соавт., 1979; Н. С. Алексеева, Б. А. Кистенев, 1983), кавинтон более эффективен у больных моложе 50 лет, по другим (А. Е. Руденко, Л. В. Корженевский, 1984; Е. М. Бурцев, А. И. Тугутов, 1985) — его действие более выражено у больных среднего и пожилого возраста. В связи с этим следует подчеркнуть, что в проведенных наблюдениях выводы авторов не всегда подтверждены статистически, нередко они основаны на материалах обследования малочисленного и неоднородного клинического контингента больных.

Недавно Е. М. Бурцев и соавт. (1988) провели клинические наблюдения по эффективности кавинтона у больных разного возраста с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний, таких, как НПНКМ и РДЭ. Клинический эффект кавинтона, проявляющийся главным образом в устранении или значительном уменьшении субъективного проявления заболевания, был достаточно высоким у больных разного возраста.

В то же время наиболее выраженные, по данным РЭГ, положительные изменения кровенаполнения мозга наблюдались на фоне терапии кавинтоном у больных молодого и среднего возраста. Меньшая эффективность препарата у пожилых пациентов, видимо, обусловлена наличием у них значительных органических изменений мозговых сосудов преимущественно мелкого и среднего калибра (Е. М. Бурцев и соавт., 1988).

Для лечения церебральных дисгемий М. М. Ищенко и соавт.

(1987) однократно внутривенно вводили кавинтон совместно с сульфо-камфокаином или применяли их для курсового лечения, что положительно сказывалось на регрессе субъективной и объективной симптоматики, особенно у больных с НПНКМ. В процессе лечения состояние больных улучшалось, прекращались или уменьшались головная боль и чувство тяжести в голове, головокружение и шум в ушах, парестезии, зрительные нарушения, улучшались память и сон, повышались активность и работоспособность больных.

Комплексность действия кавинтона, обладающего гемодинамическим, метаболическим и антиагрегантными свойствами, а также отмечаемый у большинства больных факт отсутствия отрицательного влияния препарата на центральную гемодинамику (П. Юванц, Ю. Ионаш, 1984) дают основание считать кавинтон препаратом выбора при лечении хронических форм цереброваскулярных заболеваний у лиц разных, в том числе и пожилого, возрастов.

Собственный клинический опыт применения кавинтона при острых ишемических нарушениях мозгового кровообращения дал основание М. А. Мяги, Т. А. Томберг и соавт. (1987) прийти к заключению, что кавинтон показан при преходящих нарушениях мозгового кровообращения и в остром периоде нетяжелого ишемического инсульта, особенно при локализации очага в зоне вертебробазилярного бассейна, а также в восстановительном периоде инсульта. В остром периоде тяжелого инфаркта в зоне кровоснабжения внутренней сонной артерии к назначению кавинтона (внутривенно, особенно в высоких дозах) следует относиться с известной осторожностью, так как у некоторых больных могут возникать неблагоприятные сдвиги в функциональном состоянии головного мозга, которые, по-видимому, не обусловлены системными изменениями в кровообращении, а вызваны локальными нарушениями ауторегуляции мозгового кровотока.

Преимущественное влияние кавинтона на серое вещество головного мозга (Biro et al., 1976) помогает найти объяснение хорошему обратному развитию астенического синдрома, других психических функций.

Возможно, именно эти свойства препарата объясняют большую эффективность кавинтона у больных с недостаточностью мозгового кровообращения.

Кавинтон нашел самое широкое применение в гериатрической практике.

В работах Л. Ивана, Н. Б. Маньковского, А. Я. Руденко, З. Сочневой, Е. М. Бурцева показан положительный эффект кавинтона у лиц пожилого возраста (см. материалы симпозиума «Применение кавинтона в гериатрической практике», Киев, 17 октября, 1984).

Кавинтон в дозах 5 мг \times 3 раза в день в течение длительного (2—

3 месяца) времени коронарным и проявлениями хронической. Общая слабость, неустойчивость, нарушение памяти, п.

При нахождении у них в анамнезе иными остаточными свойствами), с другими свойственными для подобным было внутривенных инфузий раствора или внутримышечным результатом при

Клиническое у (А. Е. Руденко с соавт., 1984) в большинстве случаев головная боль (голова кружится, неуверенность, быстрее засыпает), даже при припадках внимания

Кавинтон, по мнению большинства создателей, способствует созданию артеросклероза

В наших наблюдениях (Мононов, 1984) было отмечено, что у большинства больных головная боль была относительно легкой, против 50% случаев, по сравнению с группой, получавшей плацебо, положительный эффект.

Данные лабораторных исследований и, в частности, в отношении мозговой и периферической гемодинамики. Важно, что в большинстве случаев, особенно у больных с артериальной гипертензией, отмечено улучшение кровообращения при применении кавинтона (Мононов, 1984).

Подтверждено при капиллярном исследовании, что при применении кавинтона в дозах 2—3 мг \times 3 раза в день в течение длительного (2—3 месяца) времени коронарным и проявлениями хронической. Общая слабость, неустойчивость, нарушение памяти, п.

3 месяца) времени оказывал благоприятное действие на больных с коронарным и церебральным атеросклерозом, с клиническими проявлениями хронической коронарной и церебральной недостаточности. Общая слабость, головная боль («тупая», «тяжелая» голова), несистемное головокружение, малая двигательная активность, снижение памяти, плохой сон были основными у больных этой группы.

При нахождении больных в стационаре, особенно при наличии у них в анамнезе нарушений мозгового кровообращения с теми или иными остаточными явлениями (гемипарезы, речевые расстройства), с другими признаками диффузного поражения мозга, свойственными дисциркуляторной энцефалопатии, более целесообразным было парентеральное введение кавинтона в виде внутривенных инфузий 10—20 мг в 200—400 мл физиологического раствора или внутримышечных инъекций с последующим закреплением результата приемом кавинтона внутрь.

Клиническое улучшение, как отмечают авторы всех работ (А. Е. Руденко с соавт., 1984; А. Я. Минц с соавт., 1984; Н. Б. Маньковский с соавт., 1984; и многие другие), имело место в подавляющем большинстве случаев. Отмечено уменьшение жалоб на головную боль (голова «становится ясной», «спадает пелена»), головокружение, неуверенность при ходьбе, явления астенизации; больные быстрее засыпают, исчезает тревожность. На 2—3-й неделе лечения даже при приеме кавинтона внутрь улучшается память, концентрация внимания, улучшаются процессы восприятия.

Кавинтон, по мнению З. Сочневой и Т. Каганской (1984), способствует созданию эмоционального комфорта у больных с церебральным атеросклерозом.

В наших наблюдениях (Н. В. Лебедева, Л. В. Плетнева, А. П. Соломонов, 1984) было показано, что регресс клинических симптомов был выше у больных среднего возраста, нежели у пожилых, но разница была относительно невелика: 60% улучшения в средневозрастной группе против 55,5% у больных старших возрастов. Таким образом, положительное действие кавинтона у пожилых является бесспорным.

Данные лабораторных исследований РЭГ, РВГ выявили улучшение мозговой и, в меньшей степени, периферической гемодинамики. Важно, что в отличие от компламина кавинтон улучшает венозный отток, увеличивает объем пульсовых колебаний (Г. И. Эниня, 1984). Периферическое действие кавинтона было подтверждено при капилляроскопии. Эффект от введения кавинтона сохраняется 2—3 часа.

При других заболеваниях — остеохондрозе, энцефаломиелите существенного улучшения клинического состояния не отмечено.

Однако наблюдалось улучшение функционирования отдельных систем.

Результаты клинических наблюдений с достоверностью устанавливают положительный терапевтический эффект кавинтона при патологических изменениях головного мозга (в меньшей степени — при периферических поражениях), обусловленных недостаточностью кровоснабжения. Как показали исследования зарубежных исследователей, так и данные В. Н. Штока, Е. М. Бурцева, В. Г. Высоцкой, Т. Н. Лобковой, Г. И. Энини и многих других (в эксперименте и клинических наблюдениях), кавинтон улучшает мозговую гемодинамику, повышает тонус вен, уменьшает агрегацию тромбоцитов, нормализует мозговой кровоток в интактном и больном полушарии.

Представляется особенно важным, что в непосредственной близости от очага ишемии (Е. М. Бурцев и соавт., 1984) и в интактном полушарии регистрировалось увеличение напряжения кислорода, продолжавшееся в течение 45 минут наблюдений.

Это обстоятельство позволяет думать, что применение кавинтона может сократить так называемую зону «полутени», ограничить зону ишемии, что оправдывает применение кавинтона в «острой» фазе ишемических инсультов. Вторым важным фактором, отличающим кавинтон от других вазодилататоров, например, папаверина, является отсутствие феномена обкрадывания. Это показано как для ОНМК, так и для ХЦВН.

Нормализация сосудистого тонуса, особенно венотонический эффект кавинтона, влияние препарата на агрегацию являются важными моментами в лечении мигрени.

На основании многочисленных клинико-лабораторных исследований было установлено, что кавинтон не влияет на уровень артериального давления, не снижает минутного объема сердца, не оказывает существенного влияния на периферическое кровообращение. В опытах на животных было обнаружено, что кавинтон вызывает некоторое улучшение коронарного кровотока и проявляет антиаритмический эффект. Однако, по данным Е. Н. Козловой и В. Б. Усмана с соавт. (1983), имеются отдельные наблюдения, когда у больных на фоне лечения кавинтоном отмечалось учащение сердечного ритма, экстрасистолия, депрессия интервала S—T на ЭКГ, снижение вольтажа зубца Т, замедление внутрижелудочковой проводимости.

Таким образом, при наличии у больных аритмии или склонности к ней от применения кавинтона следует воздержаться, так же как и при недостаточности коронарного кровообращения.

Из осложнений при лечении кавинтоном описаны асептические флебиты. Они развиваются при внутривенном введении препарата.

СРАВН
РАЗЛИЧ
ГИП

у больных
по сумм

Препара

Ноотропил
Ноотропил
Ноотропил
Энцефабол
Энцефабол
Кавинтон
Церебролизин

Вывод: значимые сдвиги
чали кавинтон

Нейропсихолог
сопоставлен
хронической ги

Препараты

Ноотропил
Энцефабол
Кавинтон
Церебролизин

Вывод: кавинтон дает з
нейропсихолог

Препараты

Энцефабол
Геронтобол
Пирацетам
Церебролизин
Кавинтон

Таблица 23

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
РАЗЛИЧНЫХ НООТРОПОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ**

Различия в эффективности ноотропов
у больных хронической гипертонической энцефалопатией
по суммарным ЭЭГ показателям (по критерию χ^2)
($P=0,01$)

Препараты	Число степеней свободы	Полученные данные	Постоянные данные
Ноотропил	6	8,991	12,6
Ноотропил	2	0,000	4,61
Ноотропил	2	2,196	4,61
Энцефабол	2	5,071	4,61
Энцефабол	2	1,648	4,61
Кавинтон	2	5,773	4,61
Церебролизин			

Вывод: значимые сдвиги в картине ЭЭГ наблюдались у больных, которые получали кавинтон и энцефабол.

Нейропсихологические и клинико-электроэнцефалографические
сопоставления результатов лечения ноотропами больных
хронической гипертонической энцефалопатией (суммарно, %)

Препараты	Улучшение			Без улучшения		
	клиника	психоло- гически	ЭЭГ	клиника	психоло- гически	ЭЭГ
Ноотропил	93,7	42,8	41,6	6,3	57,2	58,4
Энцефабол	69,4	71,4	44,1	30,6	28,6	55,9
Кавинтон	86,6	93,3	80,0	13,4	6,7	20,0
Церебролизин	95,6	69,5	77,7	4,4	30,5	22,3

Вывод: кавинтон дает значительное улучшение по всем параметрам: клиническим, нейропсихологическим, электроэнцефалографическим.

Препараты	Улучшение (в процентах к общему числу больных)
-----------	---

Энцефабол	
Геронтобол	52,0
Пирацетам	60,0
Церебролизин	69,2
Кавинтон	68,7

Однако при капельных вливаниях таких изменений не отмечено.

Многие стороны действия кавинтона нельзя объяснить только улучшением кровообращения. Бесспорно имеет значение и ноотропный эффект кавинтона. Все авторы отмечают влияние кавинтона на высшие корковые функции, на память. В старческом возрасте, когда атрофические процессы преобладают часто над склерозом сосудов головного мозга, положительное действие кавинтона можно объяснить именно его ноотропным действием. В наших наблюдениях эффект кавинтона часто превосходил действие других ноотропов (табл. 23).

Таким образом, кавинтон является вазоактивным препаратом широкого спектра действия. Его применение возможно при различных формах сосудистой патологии и в гериатрической практике.

Церебролизин — неспецифический стимулятор обмена веществ (Э. Г. Ларский, Н. В. Лебедева с соавт., 1975), строго регламентированный препарат с четко определенным содержанием необходимых компонентов, что позволяет достаточно точно его дозировать.

Среди аминокислот, входящих в состав церебролизина, значительное количество составляют такие незаменимые аминокислоты, как лизин (13%), гистидин (4%), аргинин (11,2%), треонин (5%), валин (6,6%), лейцин (14%) и другие.

Работами отечественных ученых (Г. Е. Владимирова и А. В. Палладина, 1956) было установлено, что вводимые парентерально кислоты включаются в тканевые белки нервной системы. Возможно, что это включение стимулируется такими активными производными аминокислот жирного ряда, как гамма-аминомасляная и гамма-аминооксимасляная кислоты, также содержащимися в гидролизатах ткани мозга и, в частности, в церебролизине.

Sommer H. (1975) обнаружила значительное усиление динамики развития анатомических структур мозга и увеличение веса у крысят при введении им церебролизина в период новорожденности, что может служить известным доказательством влияния церебролизина на белковый обмен, а возможно, и на дыхательный цикл нервных клеток.

Как фармакологическое свойство церебролизина отмечается его способность к нормализации обмена нервной ткани, в частности, к компенсации дефицита глюкозы. Важным положительным моментом является способность церебролизина проходить через гематоэнцефалический барьер.

Церебролизин давно и широко применяется в Советском Союзе при различной патологии нервной системы. Однако научных разработок не так много. В основном это работы сотрудников Института неврологии АМН СССР (Н. В. Лебедева, Д. К. Лунев и др., 1975;

Действие	
Тяжесть общего состояния	Всего больных

Тяжелое	83
Средней тяжести	402
Легкое	157

Е. Д. Маркова, И. И. Лишин, А. С. Ни-

Большую группу

ные с нарушениями

Как видно из т

которых составля

века). Препарат н

нарушения мозго

и со 2—3-й недел

Общее состоян

ние церебролизин

у соматически от

повторными нару

проявлялось не та

24).

Трудно судить

нии. Можно четко

о проявлении или

ших у больных на

(1975), нашло сво

что в результате

личество и возраст

диапазона, в отвл

выраженность аль

ческому световому

метаболизма в моз

Чем меньше на

исходит нормализа

электрической акт

Таблица 24

Действие церебролизина на общее состояние больных

Тяжесть общего состояния	Всего больных	Эффект					
		хороший		удовлетво- рительный		без эффекта	
		чел.	%	чел.	%	чел.	%
Тяжелое	83	2	2,4	78	93,9	3	3,6
Средней тяжести	402	60	14,9	333	82,8	9	2,2
Легкое	157	30	19,1	127	80,8	—	—

Е. Д. Маркова, И. А. Иванова-Смоленская и др., 1975; И. А. Завалишин, А. С. Ниязбекова, 1975).

Большую группу наблюдений (642 человека) составили больные с нарушениями мозгового кровообращения.

Как видно из таблицы, это были больные, основную группу среди которых составляли больные с ишемическим инсультом (554 человека). Препарат назначался начиная уже с 1-й недели после острого нарушения мозгового кровообращения при легкой степени инсульта и со 2—3-й недели — при более тяжелом состоянии больных.

Общее состояние больных, на фоне которого начиналось лечение церебролизинем, безусловно, имеет значение. Естественно, что у соматически отягощенных больных с пневмонией, диабетом, с повторными нарушениями мозгового кровообращения улучшение проявлялось не так быстро и в меньшем проценте случаев (см. табл. 24).

Трудно судить о действии церебролизина при нарушенном сознании. Можно четко сказать лишь об уменьшении апатии, депрессии, о проявлении или повышении интереса к окружающему, возникающих у больных на фоне лечения. Это, как показал О. Г. Россинский (1975), нашло свое отражение на ЭЭГ. О. Г. Россинский отмечает, что в результате применения церебролизина увеличивается количество и возрастают амплитуды медленных волн, особенно тета-диапазона, в отведениях пораженного полушария, улучшается выраженность альфа-ритма в «здоровом» полушарии к ритмическому световому раздражению, что можно оценивать как усиление метаболизма в мозговой ткани.

Чем меньше нарушена фоновая активность, тем быстрее происходит нормализация показателей ЭЭГ. В целом изменения биоэлектрической активности мозга соответствуют степени выражен-

Таблица 25

Действие церебролизина на восстановление корковых функций

Высшие корковые функции	Всего больных	Эффект					
		хороший		удовлетворительный		без эффекта	
		чел.	%	чел.	%	чел.	%
Тяжелые нарушения	32	—	—	25	78,1	7	21,8
Средней тяжести	49	3	6,1	41	83,6	5	10,2
Легкие	21	6	28,5	15	71,4	—	—

ности неврологических симптомов и тяжести состояния больного в процессе лечения церебролизинем (табл. 25).

Квандт и Лютц (1975) отметили у новорожденных и грудных детей раннего возраста лобно-прецентральную локализацию бета-активности и преобладание легких степеней тета-активности.

Отмечено положительное влияние церебролизина на нелокализованную синхронную активность, особенно относящуюся к пти-маль раннего детского возраста.

При лечении больных в поздний восстановительный период или период с остаточными явлениями после инсульта, по данным Л. Г. Столяровой с соавт. (1975), введение церебролизина однократно не вызывало какого-либо эффекта, при проведении курса лечения у большинства больных также не отмечено заметного улучшения общего состояния и двигательных функций. В то же время улучшение речевых функций наблюдалось у абсолютного большинства больных (у 75% больных, по данным Л. Г. Столяровой).

И хотя у многих из них улучшение также было незначительным, у 16% оно оценивалось как хорошее.

Большое значение имеет давность инсульта. Лучшие результаты отмечены у больных, у которых после инсульта прошло не более 6 месяцев.

Если (незначительно) в восстановлении двигательных функций не было заметной разницы при инсультах ишемического и геморрагического характера, то восстановление речи шло значительно лучше у больных с геморрагическим инсультом. Это обстоятельство, по-видимому, обусловлено тем, что при кровоизлияниях в мозг, располагающихся в глубоких отделах мозга, речевые центры не затрагиваются.

Наименьший эффект отмечен при дизартрии. Однако Л. Г. Столярова с соавт. (1975) не указывает: относились ли эти нарушения

Тяжесть очаговых двигательных нарушений	Всего больных
---	---------------

Плегия	91
Средней тяжести парез	407
Легкий парез	144

к очагам, локализованным в коре. Были случаи с корковым поражением, при котором пораженные зоны становились хроническими.

Более подробно о результатах исследования введено В. Н. Волковым судистыми и наследственными и наследственными.

Исследования при его окончании. При этом проведенный анализ выполнения заданий.

При различных болезнях Фридрих при наличии в фонетике не оказало. У большинства расстройств левая сфера, поведением, увеличилась.

В нескольких случаях наблюдалось улучшение в состоянии интеллекта. Это проявлялось в положительной окраске подавленного настроения. Таким образом, Гентингтона). Такие результаты могут явиться хорошим примером. Специальное исследование.

Таблица 26

**Действие церебролизина
на восстановление двигательных функций**

Тяжесть очаговых двигательных нарушений	Всего больных	Эффект					
		хороший		удовлетво- рительный		без эффекта	
		чел.	%	чел.	%	чел.	%
Плегия	91	4	43,9	60	65,9	27	29,6
Средней тяжести							
парез	407	48	11,7	347	85,2	12	2,9
Легкий парез	144	22	15,2	122	84,7	—	—

к очагам, локализованным в глубоких отделах мозга, ствола, или это были случаи с корковой дизартрией? Естественно, при двустороннем поражении подкорковых узлов и ствола дизартрия будет восстанавливаться хуже.

Более подробное исследование корковых функций было проведено В. Н. Волковым (1975). Им были обследованы больные с сосудистыми и наследственными заболеваниями нервной системы.

Исследования проводились до лечения церебролизинем и после его окончания. Проводился качественный, а где возможно, количественный анализ состояния высших корковых функций — время выполнения заданий, количество ошибок и т. д.

При различных наследственных заболеваниях нервной системы (болезнь Фридрейха, хорей Хантингтона) введение церебролизина при наличии в фоне грубых снижений интеллекта никакого влияния не оказало. У менее тяжелых больных (по выраженности психических расстройств) заметно улучшалась эмоционально-волевая сфера, поведение в отделении становилось более упорядоченным, увеличилась собранность, возросла психомоторная активность, несколько улучшилась память.

В наблюдениях В. Н. Волкова отмечен такой важный факт, что во всех случаях положительная динамика касалась не столько состояния интеллектуальных функций, сколько эмоциональной сферы. Это проявлялось в улучшении настроения, нарастании положительной окраски и эмоциональных переживаниях, ослаблении подавленного настроения (особенно у пожилых больных с хореей Гентингтона). Таким образом, при этих заболеваниях церебролизин может явиться хорошим дополнительным средством лечения.

Специальное исследование состояния высших корковых функ-

ций у больных с остаточными явлениями инсульта выявило улучшение, которое можно было объяснить улучшением общей нейродинамики. Так, у больных увеличивается общая активность, скорость реакций. При нерезко выраженных очаговых нарушениях высших корковых функций общий эмоциональный фон улучшался, улучшались, хотя и менее заметно, локальные функции.

Так как у данной группы больных после инсульта прошло более 6 месяцев, нет оснований связывать имеющееся улучшение со спонтанным восстановлением. Есть все основания думать, что именно церебролизин оказывает влияние на функционирование мозга. Это повышение функциональных возможностей, по-видимому, улучшает общие пути компенсации.

У детей с различными врожденными заболеваниями центральной нервной системы, как-то: болезнь Дауна, апаллический синдром, микроцефалия и другие, существенного влияния на течение болезни, как можно судить на основании работы Ф. Шмидта (1975), церебролизин не оказывал, хотя временное улучшение состояния врачи и родители больных детей наблюдали. Автор все же считает, что церебролизин представляет собой средство, обогащающее терапевтический набор препаратов для стимуляции биологического созревания и регенерации ЦНС.

Установлено положительное действие церебролизина при олигофрениях (Г. Харрер, 1975).

Говоря о механизме действий церебролизина, необходимо сослаться на работу Х. Зоммер (1975), которая на основании экспериментальных наблюдений считает, что гидролизат мозга — церебролизин благоприятно действует на синтез белка и дыхательную цепь в нервной клетке, а также на стимуляцию комплексного образования гормонов в гипофизе. Это выделение соматотропного и тиреотропного гормонов вызывает активизацию белкового обмена и стимуляцию обмена веществ.

Касаясь механизма действия церебролизина, Г. Харрер (1975) отмечает его преимущественное влияние на обмен нервных клеток, в частности, на транспорт и расщепление глюкозы и утилизацию кислорода, что подтверждается в эксперименте. Он обращает внимание на целесообразность введения церебролизина при менингитах, хронической недостаточности мозгового кровообращения, цереброастениях в высоких дозах в виде ежедневных внутривенных инфузий — 1/3 ампулы по 10 мл ежедневно в течение 10—15 дней.

Успешность такого лечения была подтверждена проведением психологических исследований. Однако в Советском Союзе подобного опыта лечения мы не имеем. Лишь у небольшого числа больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения с успехом было проведено лечение церебролизином по 5 мл внутри-

мышечно ежедневно
инъекций.
Было установлено
аминокислот) он
ослабляет или
Очень важно, что
аритмий (Karase
Возможно, что
в какой-то степени
место активация
формации ствола
тета-ритма на фо
Правда, дальн
энцефало ЭЭГ
нием церебролиз
роне.
Следует отметить
наступает не сразу
ным (3—4 месяца
после 8—15 инъек
но).
Осложнений у б
не наблюдается. Л
кровообращения по
было отмечено п
быстро прошло пос
Сравнительная
ном) говорит о бол
тем о большей уст
В последние год
эффект от применен
ривенно капельно в
менциях (Suchanek
ком синдроме и в ге
вания проводились д
родексом. Наиболь
лабораторных тестов
ческие исследования.
Исследования Wi
церебролизина в ды
церебролизина на ок
Sommer H. и Quandt

мышечно ежедневно по 5—10 инъекций и по 10 мл внутривенно 5 инъекций.

Было установлено, что церебролизин (а не просто смесь чистых аминокислот) оказывает угнетающее влияние на блуждающий нерв, ослабляет или приводит к быстрой инактивации ацетилхолина. Очень важно, что церебролизин угнетает появление сердечных аритмий (Karasek, Masek, Trojan, 1974).

Возможно, что механизм действия церебролизина аналогичен какой-то степени энцефалолу, т. е. в том и другом случае имеет место активация мезодиэнцефальных структур — ретикулярной формации ствола. В пользу такого предположения говорит усиление тета-ритма на фоне лечения.

Правда, дальнейший анализ показывает, что после введения энцефабола ЭЭГ улучшается в «здоровом» полушарии, а под влиянием церебролизина большие сдвиги отмечены на «больной» стороне.

Следует отметить, что эффект от применения церебролизина наступает не сразу, но является достаточно устойчивым и длительным (3—4 месяца). Действие препарата начинает проявляться после 8—15 инъекций (при дозах 1 мл внутримышечно ежедневно).

Осложнений у больных, получавших церебролизин, практически не наблюдается. Лишь у одной больной с нарушением мозгового кровообращения после 40 инъекций церебролизина внутримышечно было отмечено психомоторное возбуждение, бессонница. Все быстро прошло после отмены препарата.

Сравнительная оценка церебролизина с гаммалоном (аминалоном) говорит о более мягком действии церебролизина, но вместе с тем о большей устойчивости достигнутых результатов.

В последние годы появились работы, указывающие на хороший эффект от применения больших доз церебролизина (до 30 мл внутривенно капельно в течение 3—4 недель) при постинсультных деменциях (Suchanek H., Wunderlich E., 1986), посттравматическом синдроме и в геронтологии (Hebenstreit G. F., 1986). Исследования проводились двойным слепым методом в сравнении с реомакродексом. Наибольший эффект получен при комбинированной терапии — декстра с церебролизином. Результаты клинических и лабораторных тестов, представленные в работах (ЭЭГ, психологические исследования, липидный профиль), достаточно убедительны.

Исследования Windisch и Piswanger A. (1987) указывают на роль церебролизина в дыхательной функции митохондрий (о влиянии церебролизина на окислительные процессы). Этот эффект обусловлен комплексным механизмом, включающим систему рецепторов. Sommer H. и Quandt J. (1987) подтверждают свои прежние экспе-

инсульта) начинаю-
гической симптомати-
лась положительная
нарастал в процессе
лялся на 2—3-й нед.
функций было постепе-
больных уменьшали-
лове, быстрее восста-
нарушения и речевые
ность, эмоциональная
ными методами конст-
воображения, повыше-
судов и нормализаци-
тивления (РЭГ — сни-
шение церебрального
магистральным артер-
пульсовых колебаний
зация тонуса артерий

Пикамилон оказало
кой и средней тяжести
периодах.

У больных с последствием в восстановительном периоде (поведенческой) (больные лучше слушали радио и т. д.).

Предварительные клинические исследования показали, что препарат эффективен при лечении хронической патологии желудочно-кишечного тракта. В этом направлении проводились исследования в МЗ СССР. Реализовались пикамилона в высшей степени фессии.

14 Зак. 2805

инсульта) начиналось уменьшение степени выраженности неврологической симптоматики, улучшалось состояние больных, отмечалась положительная динамика общемозговых симптомов. Эффект нарастал в процессе приема препарата, особенно четко он проявлялся на 2—3-й нед. лечения. Восстановление высших психических функций было постепенным на протяжении всего курса лечения. У больных уменьшались головная боль, головокружение, шум в голове, быстрее восстанавливалась память, а также двигательные нарушения и речевые, улучшался сон, уменьшались раздражительность, эмоциональная напряженность, тревога. При этом объективными методами констатировали увеличение скорости мозгового кровообращения, повышение объема пульсовых колебаний мозговых сосудов и нормализацию показателей мозгового сосудистого сопротивления (РЭГ — снижение тонуса церебральных сосудов и улучшение церебрального кровотока, УЗДПГ — усиление кровотока по магистральным артериям головы, ЭХО—ПГ — увеличение объема пульсовых колебаний, биомикроскопия конъюнктивы — нормализация тонуса артерий и уменьшение вазоспастических реакций).

Пикамилон оказался наиболее эффективным при инсультах легкой и средней тяжести в подостром и раннем восстановительном периодах.

У больных с последствиями нарушений мозгового кровообращения в восстановительный период (через месяц) пикамилон способствовал улучшению эмоционального фона, речи, памяти, повышению общей (поведенческой) активности, трудовой и социальной адаптации (больные лучше выполняли задания по ЛФК, охотнее читали, слушали радио и т. д.). В этот период, в том числе у больных с хронической сосудистой недостаточностью, нормализовались и метаболические сдвиги (активность ряда ферментов: АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТП), проявилось антигипоксическое действие препарата (снизилось содержание лактата и пирувата, уменьшился ацидоз).

Предварительные клинические испытания пикамилона в качестве антимигренозного средства дают основание предполагать возможность его эффективного применения и при этой распространенной патологии. Предварительные, но весьма убедительные данные получены в этом направлении во Всесоюзном Центре вегетативной патологии МЗ СССР.

Реализовались в процессе клинического изучения свойства пикамилона в качестве средства, способствующего адаптации и повышению способности восстанавливать работоспособность при профессиональных стрессовых ситуациях. Поэтому придается практическая значимость возможности при применении препарата восстанавливать и улучшать нарушенную в результате утомления работоспособность, оказывать антистрессорное и актопротекторное воз-

действие за счет нормализации вегетоневротических реакций, энергетических процессов, снижения эмоционального напряжения, страха, тревоги. При этом применение препарата в дозах 0,15—0,25 г в течение 1—2 нед. уменьшало усталость, вялость, апатию, подавленность, дискомфорт, улучшало память, концентрацию внимания и т. д. У спортсменов, по данным ВНИИФК, пикамилон приводил к психоэмоциональной устойчивости, концентрации внимания, особенно важных в условиях соревновательной деятельности, купированию предстартового стресса, чувства тревоги, страха. В период после нагрузок препарат способствовал нормализации сна, восстановлению работоспособности, проявлению уверенности и желания продолжать тренировки.

По цереброваскулярным свойствам сравнивали препарат с компламином, папаверином и кавинтоном. В отличие от папаверина гипотензивный эффект пикамилона более выражен; компламин больше влияет на периферическое кровообращение и не оказывает транквилизирующего и стимулирующего действия. Выявлена также близость терапевтических свойств пикамилона и кавинтона.

В Институте неврологии АМН СССР Н. В. Лебедева, М. Н. Алтунина и соавторы (1989) проводили изучение влияния пикамилона на общемозговую и очаговую неврологическую симптоматику, уровень артериального давления, эмоциональное состояние, работоспособность, а также на некоторые параметры мозгового кровообращения у больных с различными формами цереброваскулярной патологии.

Действие препарата было изучено у 88 больных (64 мужчины, 24 женщины) в возрасте от 20 до 72 лет.

По характеру заболевания больные распределялись следующим образом:

нарушение мозгового кровообращения — 27 (из них у 9 — переходящие нарушения мозгового кровообращения, 18 — нарушения мозгового кровообращения со стойкой очаговой неврологической симптоматикой);

атеросклеротическая энцефалопатия — 5;

гипертоническая энцефалопатия;

последствия нарушения мозгового кровообращения, обусловленные преимущественно атеросклерозом, артериальной гипертонией и их сочетание — 46;

начальные проявления неполноценности кровоснабжения мозга — 3.

Давность нарушения мозгового кровообращения колебалась от нескольких дней до 7 лет, чаще была равна сроку до 1 года. В большинстве случаев нарушение мозгового кровообращения носило ише-

мический характер. Очаговая неврологическая симптоматика представлена двигательными, чувствительными, речевыми, координационными и другими нарушениями разной степени выраженности. К наиболее частым субъективным симптомам у исследуемых больных относились головные боли, головокружение, снижение памяти, внимания, работоспособности, плохой сон, раздражительность.

Препарат применялся внутрь в таблетках по 0,01 и 0,02 г в суточной дозе от 0,03 до 0,12 г, распределенной на трехразовый прием, в среднем по 0,02 г 3 раза в день. Продолжительность курса лечения составляла от 7 до 30 дней, в среднем 3—4 недели. Во время лечения пикамилоном больные не принимали никаких лекарственных средств за исключением гипотензивных (адельфан, клофелин) и снотворных (радедорм, димедрол).

В результате проведенного лечения клиническое улучшение было отмечено у 51 больного, т. е. в 56%; у 26 больных существенных изменений в состоянии не произошло. В 11 случаях при лечении пикамилоном наблюдались побочные явления. Улучшение состояния больных, как правило, наступало на 4—5-й день от начала приема препарата при дозе не менее 0,12 г и выражалось уменьшением головных болей (18), головокружения (7), незначительным уменьшением мнестических расстройств (2). У больных с острым нарушением мозгового кровообращения (27) отмечалось снижение степени выраженности неврологической объективной симптоматики. Однако это улучшение, по-видимому, нельзя полностью отнести за счет пикамилона, так как не исключен спонтанный регресс симптоматики в острой стадии инсульта. Существенных изменений частоты и степени выраженности преходящих нарушений мозгового кровообращения на фоне лечения пикамилоном не наблюдалось. Эффективность лечения в этих случаях повышалась при комбинации препарата с антикоагулянтами или антиагрегантами. У больных с последствиями нарушений мозгового кровообращения (25) и хронической сосудисто-мозговой недостаточностью (3) улучшение состояния выражалось в повышении физической и умственной работоспособности при нагрузках (лечебная физкультура, занятия с логопедом и др.). Вместе с тем при давности инсульта в несколько месяцев существенной положительной динамики неврологической симптоматики на фоне лечения пикамилоном не отмечалось. Лишь у одного больного несколько уменьшалась дизартрия, поперхивание и у одного частично восстановилась чувствительность. При выраженном астеноневротическом синдроме у больных с цереброваскулярной патологией отмечалось повышение активности, улучшение внимания, настроения, повышение работоспособности.

Побочное действие препарата было зарегистрировано у 11 больных и заключалось в усилении головной боли (4), нарушении сна

(3), незначительном (на 10 мм рт. ст) повышении артериального давления (6), ощущении вялости, разбитости (3), появлении агрессивности (3), перебоев (1) и болей (1) в сердце, аллергической сыпи и кожного зуда (2). При этом у одного и того же больного могло быть сочетание указанных осложнений от действия препарата. В большинстве случаев побочные явления возникали на 2—10-й день от начала приема препарата и исчезали после его отмены.

В клинических наблюдениях В. А. Зинченко (1989), проведенных в ВМОЛА им. С. М. Кирова, препарат применялся в дозах по 0,01 и 0,02 г по 1 таблетке 3 раза в день в комплексной терапии с тяжелым течением мозгового инсульта и сохранением глотания (25 больных) и 28 больных с хронической недостаточностью церебрального кровообращения. Результаты исследования сравнивались с результатами исследований контрольных групп по 10 больных с соответствующей патологией. Возраст пациентов в испытуемых и контрольных группах колебался от 40 до 72 лет.

Эффективность препарата изучалась на основе динамики клинического течения заболевания, биохимических изменений в крови и ликворе у больных с инсультом; у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения помимо вышеуказанных показателей действие препарата оценивалось по результатам ЭЭГ, РЭГ и ряда психологических исследований. Исследования проводили до назначения препарата, на 5—7-й и 10—15-й день заболевания.

В результате лечения пикамилоном у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ишемические инсульты) по сравнению с контрольной группой отмечалось значительное улучшение общего состояния: быстрее исчезали общемозговые симптомы (головные боли, головокружения, тошнота), облегчался и ускорялся процесс засыпания, увеличивалась глубина сна. Несколько быстрее уменьшались в своей выраженности и распространенности двигательные нарушения (поражения черепных нервов, парезы, параличи), координаторные, чувствительные, а в ряде случаев и речевые расстройства. Так, гемиплегия у лиц исследованной группы у 12 из 15 больных сменилась монопарезом, в то время как в контрольной группе это улучшение имело место лишь у 1 из 6 пациентов. Чувствительные нарушения регрессировали у 19 больных из 21, а в контрольной группе у 3 из 8. У лиц исследованной группы выявлялись увеличение силы и объема движений в парализованных конечностях, повышение активности в постели, что позволяло раннее их усаживание и облегчало уход за ними. Сложилось впечатление об эффективности лечения речевых расстройств у больных. Скорость восстановления последних была несколько выше, чем проводниковых нарушений.

В сыворотке ферментов (АСФ, ЛДГ, АСТ, АЛТ, ГГТ, ГГТ-Р, ЛДГ-1, ЛДГ-2, ЛДГ-3, ЛДГ-4, ЛДГ-5, ЛДГ-6, ЛДГ-7, ЛДГ-8, ЛДГ-9, ЛДГ-10, ЛДГ-11, ЛДГ-12, ЛДГ-13, ЛДГ-14, ЛДГ-15, ЛДГ-16, ЛДГ-17, ЛДГ-18, ЛДГ-19, ЛДГ-20, ЛДГ-21, ЛДГ-22, ЛДГ-23, ЛДГ-24, ЛДГ-25, ЛДГ-26, ЛДГ-27, ЛДГ-28, ЛДГ-29, ЛДГ-30, ЛДГ-31, ЛДГ-32, ЛДГ-33, ЛДГ-34, ЛДГ-35, ЛДГ-36, ЛДГ-37, ЛДГ-38, ЛДГ-39, ЛДГ-40, ЛДГ-41, ЛДГ-42, ЛДГ-43, ЛДГ-44, ЛДГ-45, ЛДГ-46, ЛДГ-47, ЛДГ-48, ЛДГ-49, ЛДГ-50, ЛДГ-51, ЛДГ-52, ЛДГ-53, ЛДГ-54, ЛДГ-55, ЛДГ-56, ЛДГ-57, ЛДГ-58, ЛДГ-59, ЛДГ-60, ЛДГ-61, ЛДГ-62, ЛДГ-63, ЛДГ-64, ЛДГ-65, ЛДГ-66, ЛДГ-67, ЛДГ-68, ЛДГ-69, ЛДГ-70, ЛДГ-71, ЛДГ-72, ЛДГ-73, ЛДГ-74, ЛДГ-75, ЛДГ-76, ЛДГ-77, ЛДГ-78, ЛДГ-79, ЛДГ-80, ЛДГ-81, ЛДГ-82, ЛДГ-83, ЛДГ-84, ЛДГ-85, ЛДГ-86, ЛДГ-87, ЛДГ-88, ЛДГ-89, ЛДГ-90, ЛДГ-91, ЛДГ-92, ЛДГ-93, ЛДГ-94, ЛДГ-95, ЛДГ-96, ЛДГ-97, ЛДГ-98, ЛДГ-99, ЛДГ-100, ЛДГ-101, ЛДГ-102, ЛДГ-103, ЛДГ-104, ЛДГ-105, ЛДГ-106, ЛДГ-107, ЛДГ-108, ЛДГ-109, ЛДГ-110, ЛДГ-111, ЛДГ-112, ЛДГ-113, ЛДГ-114, ЛДГ-115, ЛДГ-116, ЛДГ-117, ЛДГ-118, ЛДГ-119, ЛДГ-120, ЛДГ-121, ЛДГ-122, ЛДГ-123, ЛДГ-124, ЛДГ-125, ЛДГ-126, ЛДГ-127, ЛДГ-128, ЛДГ-129, ЛДГ-130, ЛДГ-131, ЛДГ-132, ЛДГ-133, ЛДГ-134, ЛДГ-135, ЛДГ-136, ЛДГ-137, ЛДГ-138, ЛДГ-139, ЛДГ-140, ЛДГ-141, ЛДГ-142, ЛДГ-143, ЛДГ-144, ЛДГ-145, ЛДГ-146, ЛДГ-147, ЛДГ-148, ЛДГ-149, ЛДГ-150, ЛДГ-151, ЛДГ-152, ЛДГ-153, ЛДГ-154, ЛДГ-155, ЛДГ-156, ЛДГ-157, ЛДГ-158, ЛДГ-159, ЛДГ-160, ЛДГ-161, ЛДГ-162, ЛДГ-163, ЛДГ-164, ЛДГ-165, ЛДГ-166, ЛДГ-167, ЛДГ-168, ЛДГ-169, ЛДГ-170, ЛДГ-171, ЛДГ-172, ЛДГ-173, ЛДГ-174, ЛДГ-175, ЛДГ-176, ЛДГ-177, ЛДГ-178, ЛДГ-179, ЛДГ-180, ЛДГ-181, ЛДГ-182, ЛДГ-183, ЛДГ-184, ЛДГ-185, ЛДГ-186, ЛДГ-187, ЛДГ-188, ЛДГ-189, ЛДГ-190, ЛДГ-191, ЛДГ-192, ЛДГ-193, ЛДГ-194, ЛДГ-195, ЛДГ-196, ЛДГ-197, ЛДГ-198, ЛДГ-199, ЛДГ-200, ЛДГ-201, ЛДГ-202, ЛДГ-203, ЛДГ-204, ЛДГ-205, ЛДГ-206, ЛДГ-207, ЛДГ-208, ЛДГ-209, ЛДГ-210, ЛДГ-211, ЛДГ-212, ЛДГ-213, ЛДГ-214, ЛДГ-215, ЛДГ-216, ЛДГ-217, ЛДГ-218, ЛДГ-219, ЛДГ-220, ЛДГ-221, ЛДГ-222, ЛДГ-223, ЛДГ-224, ЛДГ-225, ЛДГ-226, ЛДГ-227, ЛДГ-228, ЛДГ-229, ЛДГ-230, ЛДГ-231, ЛДГ-232, ЛДГ-233, ЛДГ-234, ЛДГ-235, ЛДГ-236, ЛДГ-237, ЛДГ-238, ЛДГ-239, ЛДГ-240, ЛДГ-241, ЛДГ-242, ЛДГ-243, ЛДГ-244, ЛДГ-245, ЛДГ-246, ЛДГ-247, ЛДГ-248, ЛДГ-249, ЛДГ-250, ЛДГ-251, ЛДГ-252, ЛДГ-253, ЛДГ-254, ЛДГ-255, ЛДГ-256, ЛДГ-257, ЛДГ-258, ЛДГ-259, ЛДГ-260, ЛДГ-261, ЛДГ-262, ЛДГ-263, ЛДГ-264, ЛДГ-265, ЛДГ-266, ЛДГ-267, ЛДГ-268, ЛДГ-269, ЛДГ-270, ЛДГ-271, ЛДГ-272, ЛДГ-273, ЛДГ-274, ЛДГ-275, ЛДГ-276, ЛДГ-277, ЛДГ-278, ЛДГ-279, ЛДГ-280, ЛДГ-281, ЛДГ-282, ЛДГ-283, ЛДГ-284, ЛДГ-285, ЛДГ-286, ЛДГ-287, ЛДГ-288, ЛДГ-289, ЛДГ-290, ЛДГ-291, ЛДГ-292, ЛДГ-293, ЛДГ-294, ЛДГ-295, ЛДГ-296, ЛДГ-297, ЛДГ-298, ЛДГ-299, ЛДГ-300, ЛДГ-301, ЛДГ-302, ЛДГ-303, ЛДГ-304, ЛДГ-305, ЛДГ-306, ЛДГ-307, ЛДГ-308, ЛДГ-309, ЛДГ-310, ЛДГ-311, ЛДГ-312, ЛДГ-313, ЛДГ-314, ЛДГ-315, ЛДГ-316, ЛДГ-317, ЛДГ-318, ЛДГ-319, ЛДГ-320, ЛДГ-321, ЛДГ-322, ЛДГ-323, ЛДГ-324, ЛДГ-325, ЛДГ-326, ЛДГ-327, ЛДГ-328, ЛДГ-329, ЛДГ-330, ЛДГ-331, ЛДГ-332, ЛДГ-333, ЛДГ-334, ЛДГ-335, ЛДГ-336, ЛДГ-337, ЛДГ-338, ЛДГ-339, ЛДГ-340, ЛДГ-341, ЛДГ-342, ЛДГ-343, ЛДГ-344, ЛДГ-345, ЛДГ-346, ЛДГ-347, ЛДГ-348, ЛДГ-349, ЛДГ-350, ЛДГ-351, ЛДГ-352, ЛДГ-353, ЛДГ-354, ЛДГ-355, ЛДГ-356, ЛДГ-357, ЛДГ-358, ЛДГ-359, ЛДГ-360, ЛДГ-361, ЛДГ-362, ЛДГ-363, ЛДГ-364, ЛДГ-365, ЛДГ-366, ЛДГ-367, ЛДГ-368, ЛДГ-369, ЛДГ-370, ЛДГ-371, ЛДГ-372, ЛДГ-373, ЛДГ-374, ЛДГ-375, ЛДГ-376, ЛДГ-377, ЛДГ-378, ЛДГ-379, ЛДГ-380, ЛДГ-381, ЛДГ-382, ЛДГ-383, ЛДГ-384, ЛДГ-385, ЛДГ-386, ЛДГ-387, ЛДГ-388, ЛДГ-389, ЛДГ-390, ЛДГ-391, ЛДГ-392, ЛДГ-393, ЛДГ-394, ЛДГ-395, ЛДГ-396, ЛДГ-397, ЛДГ-398, ЛДГ-399, ЛДГ-400, ЛДГ-401, ЛДГ-402, ЛДГ-403, ЛДГ-404, ЛДГ-405, ЛДГ-406, ЛДГ-407, ЛДГ-408, ЛДГ-409, ЛДГ-410, ЛДГ-411, ЛДГ-412, ЛДГ-413, ЛДГ-414, ЛДГ-415, ЛДГ-416, ЛДГ-417, ЛДГ-418, ЛДГ-419, ЛДГ-420, ЛДГ-421, ЛДГ-422, ЛДГ-423, ЛДГ-424, ЛДГ-425, ЛДГ-426, ЛДГ-427, ЛДГ-428, ЛДГ-429, ЛДГ-430, ЛДГ-431, ЛДГ-432, ЛДГ-433, ЛДГ-434, ЛДГ-435, ЛДГ-436, ЛДГ-437, ЛДГ-438, ЛДГ-439, ЛДГ-440, ЛДГ-441, ЛДГ-442, ЛДГ-443, ЛДГ-444, ЛДГ-445, ЛДГ-446, ЛДГ-447, ЛДГ-448, ЛДГ-449, ЛДГ-450, ЛДГ-451, ЛДГ-452, ЛДГ-453, ЛДГ-454, ЛДГ-455, ЛДГ-456, ЛДГ-457, ЛДГ-458, ЛДГ-459, ЛДГ-460, ЛДГ-461, ЛДГ-462, ЛДГ-463, ЛДГ-464, ЛДГ-465, ЛДГ-466, ЛДГ-467, ЛДГ-468, ЛДГ-469, ЛДГ-470, ЛДГ-471, ЛДГ-472, ЛДГ-473, ЛДГ-474, ЛДГ-475, ЛДГ-476, ЛДГ-477, ЛДГ-478, ЛДГ-479, ЛДГ-480, ЛДГ-481, ЛДГ-482, ЛДГ-483, ЛДГ-484, ЛДГ-485, ЛДГ-486, ЛДГ-487, ЛДГ-488, ЛДГ-489, ЛДГ-490, ЛДГ-491, ЛДГ-492, ЛДГ-493, ЛДГ-494, ЛДГ-495, ЛДГ-496, ЛДГ-497, ЛДГ-498, ЛДГ-499, ЛДГ-500, ЛДГ-501, ЛДГ-502, ЛДГ-503, ЛДГ-504, ЛДГ-505, ЛДГ-506, ЛДГ-507, ЛДГ-508, ЛДГ-509, ЛДГ-510, ЛДГ-511, ЛДГ-512, ЛДГ-513, ЛДГ-514, ЛДГ-515, ЛДГ-516, ЛДГ-517, ЛДГ-518, ЛДГ-519, ЛДГ-520, ЛДГ-521, ЛДГ-522, ЛДГ-523, ЛДГ-524, ЛДГ-525, ЛДГ-526, ЛДГ-527, ЛДГ-528, ЛДГ-529, ЛДГ-530, ЛДГ-531, ЛДГ-532, ЛДГ-533, ЛДГ-534, ЛДГ-535, ЛДГ-536, ЛДГ-537, ЛДГ-538, ЛДГ-539, ЛДГ-540, ЛДГ-541, ЛДГ-542, ЛДГ-543, ЛДГ-544, ЛДГ-545, ЛДГ-546, ЛДГ-547, ЛДГ-548, ЛДГ-549, ЛДГ-550, ЛДГ-551, ЛДГ-552, ЛДГ-553, ЛДГ-554, ЛДГ-555, ЛДГ-556, ЛДГ-557, ЛДГ-558, ЛДГ-559, ЛДГ-560, ЛДГ-561, ЛДГ-562, ЛДГ-563, ЛДГ-564, ЛДГ-565, ЛДГ-566, ЛДГ-567, ЛДГ-568, ЛДГ-569, ЛДГ-570, ЛДГ-571, ЛДГ-572, ЛДГ-573, ЛДГ-574, ЛДГ-575, ЛДГ-576, ЛДГ-577, ЛДГ-578, ЛДГ-579, ЛДГ-580, ЛДГ-581, ЛДГ-582, ЛДГ-583, ЛДГ-584, ЛДГ-585, ЛДГ-586, ЛДГ-587, ЛДГ-588, ЛДГ-589, ЛДГ-590, ЛДГ-591, ЛДГ-592, ЛДГ-593, ЛДГ-594, ЛДГ-595, ЛДГ-596, ЛДГ-597, ЛДГ-598, ЛДГ-599, ЛДГ-600, ЛДГ-601, ЛДГ-602, ЛДГ-603, ЛДГ-604, ЛДГ-605, ЛДГ-606, ЛДГ-607, ЛДГ-608, ЛДГ-609, ЛДГ-610, ЛДГ-611, ЛДГ-612, ЛДГ-613, ЛДГ-614, ЛДГ-615, ЛДГ-616, ЛДГ-617, ЛДГ-618, ЛДГ-619, ЛДГ-620, ЛДГ-621, ЛДГ-622, ЛДГ-623, ЛДГ-624, ЛДГ-625, ЛДГ-626, ЛДГ-627, ЛДГ-628, ЛДГ-629, ЛДГ-630, ЛДГ-631, ЛДГ-632, ЛДГ-633, ЛДГ-634, ЛДГ-635, ЛДГ-636, ЛДГ-637, ЛДГ-638, ЛДГ-639, ЛДГ-640, ЛДГ-641, ЛДГ-642, ЛДГ-643, ЛДГ-644, ЛДГ-645, ЛДГ-646, ЛДГ-647, ЛДГ-648, ЛДГ-649, ЛДГ-650, ЛДГ-651, ЛДГ-652, ЛДГ-653, ЛДГ-654, ЛДГ-655, ЛДГ-656, ЛДГ-657, ЛДГ-658, ЛДГ-659, ЛДГ-660, ЛДГ-661, ЛДГ-662, ЛДГ-663, ЛДГ-664, ЛДГ-665, ЛДГ-666, ЛДГ-667, ЛДГ-668, ЛДГ-669, ЛДГ-670, ЛДГ-671, ЛДГ-672, ЛДГ-673, ЛДГ-674, ЛДГ-675, ЛДГ-676, ЛДГ-677, ЛДГ-678, ЛДГ-679, ЛДГ-680, ЛДГ-681, ЛДГ-682, ЛДГ-683, ЛДГ-684, ЛДГ-685, ЛДГ-686, ЛДГ-687, ЛДГ-688, ЛДГ-689, ЛДГ-690, ЛДГ-691, ЛДГ-692, ЛДГ-693, ЛДГ-694, ЛДГ-695, ЛДГ-696, ЛДГ-697, ЛДГ-698, ЛДГ-699, ЛДГ-700, ЛДГ-701, ЛДГ-702, ЛДГ-703, ЛДГ-704, ЛДГ-705, ЛДГ-706, ЛДГ-707, ЛДГ-708, ЛДГ-709, ЛДГ-710, ЛДГ-711, ЛДГ-712, ЛДГ-713, ЛДГ-714, ЛДГ-715, ЛДГ-716, ЛДГ-717, ЛДГ-718, ЛДГ-719, ЛДГ-720, ЛДГ-721, ЛДГ-722, ЛДГ-723, ЛДГ-724, ЛДГ-725, ЛДГ-726, ЛДГ-727, ЛДГ-728, ЛДГ-729, ЛДГ-730, ЛДГ-731, ЛДГ-732, ЛДГ-733, ЛДГ-734, ЛДГ-735, ЛДГ-736, ЛДГ-737, ЛДГ-738, ЛДГ-739, ЛДГ-740, ЛДГ-741, ЛДГ-742, ЛДГ-743, ЛДГ-744, ЛДГ-745, ЛДГ-746, ЛДГ-747, ЛДГ-748, ЛДГ-749, ЛДГ-750, ЛДГ-751, ЛДГ-752, ЛДГ-753, ЛДГ-754, ЛДГ-755, ЛДГ-756, ЛДГ-757, ЛДГ-758, ЛДГ-759, ЛДГ-760, ЛДГ-761, ЛДГ-762, ЛДГ-763, ЛДГ-764, ЛДГ-765, ЛДГ-766, ЛДГ-767, ЛДГ-768, ЛДГ-769, ЛДГ-770, ЛДГ-771, ЛДГ-772, ЛДГ-773, ЛДГ-774, ЛДГ-775, ЛДГ-776, ЛДГ-777, ЛДГ-778, ЛДГ-779, ЛДГ-780, ЛДГ-781, ЛДГ-782, ЛДГ-783, ЛДГ-784, ЛДГ-785, ЛДГ-786, ЛДГ-787, ЛДГ-788, ЛДГ-789, ЛДГ-790, ЛДГ-791, ЛДГ-792, ЛДГ-793, ЛДГ-794, ЛДГ-795, ЛДГ-796, ЛДГ-797, ЛДГ-798, ЛДГ-799, ЛДГ-800, ЛДГ-801, ЛДГ-802, ЛДГ-803, ЛДГ-804, ЛДГ-805, ЛДГ-806, ЛДГ-807, ЛДГ-808, ЛДГ-809, ЛДГ-810, ЛДГ-811, ЛДГ-812, ЛДГ-813, ЛДГ-814, ЛДГ-815, ЛДГ-816, ЛДГ-817, ЛДГ-818, ЛДГ-819, ЛДГ-820, ЛДГ-821, ЛДГ-822, ЛДГ-823, ЛДГ-824, ЛДГ-825, ЛДГ-826, ЛДГ-827, ЛДГ-828, ЛДГ-829, ЛДГ-830, ЛДГ-831, ЛДГ-832, ЛДГ-833, ЛДГ-834, ЛДГ-835, ЛДГ-836, ЛДГ-837, ЛДГ-838, ЛДГ-839, ЛДГ-840, ЛДГ-841, ЛДГ-842, ЛДГ-843, ЛДГ-844, ЛДГ-845, ЛДГ-846, ЛДГ-847, ЛДГ-848, ЛДГ-849, ЛДГ-850, ЛДГ-851, ЛДГ-852, ЛДГ-853, ЛДГ-854, ЛДГ-855, ЛДГ-856, ЛДГ-857, ЛДГ-858, ЛДГ-859, ЛДГ-860, ЛДГ-861, ЛДГ-862, ЛДГ-863, ЛДГ-864, ЛДГ-865, ЛДГ-866, ЛДГ-867, ЛДГ-868, ЛДГ-869, ЛДГ-870, ЛДГ-871, ЛДГ-872, ЛДГ-873, ЛДГ-874, ЛДГ-875, ЛДГ-876, ЛДГ-877, ЛДГ-878, ЛДГ-879, ЛДГ-880, ЛДГ-881, ЛДГ-882, ЛДГ-883, ЛДГ-884, ЛДГ-885, ЛДГ-886, ЛДГ-887, ЛДГ-888, ЛДГ-889, ЛДГ-890, ЛДГ-891, ЛДГ-892, ЛДГ-893, ЛДГ-894, ЛДГ-895, ЛДГ-896, ЛДГ-897, ЛДГ-898, ЛДГ-899, ЛДГ-900, ЛДГ-901, ЛДГ-902, ЛДГ-903, ЛДГ-904, ЛДГ-905, ЛДГ-906, ЛДГ-907, ЛДГ-908, ЛДГ-909, ЛДГ-910, ЛДГ-911, ЛДГ-912, ЛДГ-913, ЛДГ-914, ЛДГ-915, ЛДГ-916, ЛДГ-917, ЛДГ-918, ЛДГ-919, ЛДГ-920, ЛДГ-921, ЛДГ-922, ЛДГ-923, ЛДГ-924, ЛДГ-925, ЛДГ-926, ЛДГ-927, ЛДГ-928, ЛДГ-929, ЛДГ-930, ЛДГ-931, ЛДГ-932, ЛДГ-933, ЛДГ-934, ЛДГ-935, ЛДГ-936, ЛДГ-937, ЛДГ-938, ЛДГ-939, ЛДГ-940, ЛДГ-941, ЛДГ-942, ЛДГ-943, ЛДГ-944, ЛДГ-945, ЛДГ-946, ЛДГ-947, ЛДГ-948, ЛДГ-949, ЛДГ-950, ЛДГ-951, ЛДГ-952, ЛДГ-953, ЛДГ-954, ЛДГ-955, ЛДГ-956, ЛДГ-957, ЛДГ-958, ЛДГ-959, ЛДГ-960, ЛДГ-961, ЛДГ-962, ЛДГ-963, ЛДГ-964, ЛДГ-965, ЛДГ-966, ЛДГ-967, ЛДГ-968, ЛДГ-969, ЛДГ-970, ЛДГ-971, ЛДГ-972, ЛДГ-973, ЛДГ-974, ЛДГ-975, ЛДГ-976, ЛДГ-977, ЛДГ-978, ЛДГ-979, ЛДГ-980, ЛДГ-981, ЛДГ-982, ЛДГ-983, ЛДГ-984, ЛДГ-985, ЛДГ-986, ЛДГ-987, ЛДГ-988, ЛДГ-989, ЛДГ-990, ЛДГ-991, ЛДГ-992, ЛДГ-993, ЛДГ-994, ЛДГ-995, ЛДГ-996, ЛДГ-997, ЛДГ-998, ЛДГ-999, ЛДГ-1000, ЛДГ-1001, ЛДГ-1002, ЛДГ-1003, ЛДГ-1004, ЛДГ-1005, ЛДГ-1006, ЛДГ-1007, ЛДГ-1008, ЛДГ-1009, ЛДГ-1010, ЛДГ-1011, ЛДГ-1012, ЛДГ-1013, ЛДГ-1014, ЛДГ-1015, ЛДГ-1016, ЛДГ-1017, ЛДГ-1018, ЛДГ-1019, ЛДГ-1020, ЛДГ-1021, ЛДГ-1022, ЛДГ-1023, ЛДГ-1024, ЛДГ-1025, ЛДГ-1026, ЛДГ-1027, ЛДГ-1028, ЛДГ-1029, ЛДГ-1030, ЛДГ-1031, ЛДГ-1032, ЛДГ-1033, ЛДГ-1034, ЛДГ-1035, ЛДГ-1036, ЛДГ-1037, ЛДГ-1038, ЛДГ-1039, ЛДГ-1040, ЛДГ-1041, ЛДГ-1042, ЛДГ-1043, ЛДГ-1044, ЛДГ-1045, ЛДГ-1046, ЛДГ-1047, ЛДГ-1048, ЛДГ-1049, ЛДГ-1050, ЛДГ-1051, ЛДГ-1052, ЛДГ-1053, ЛДГ-1054, ЛДГ-1055, ЛДГ-1056, ЛДГ-1057, ЛДГ-1058, ЛДГ-1059, ЛДГ-1060, ЛДГ-1061, ЛДГ-1062, ЛДГ-1063, ЛДГ-1064, ЛДГ-1065, ЛДГ-1066, ЛДГ-1067, ЛДГ-1068, ЛДГ-1069, ЛДГ-1070, ЛДГ-1071, ЛДГ-1072, ЛДГ-1073, ЛДГ-1074, ЛДГ-1075, ЛДГ-1076, ЛДГ-1077, ЛДГ-1078, ЛДГ-1079, ЛДГ-1080, ЛДГ-1081, ЛДГ-1082, ЛДГ-1083, ЛДГ-1084, ЛДГ-1085, ЛДГ-1086, ЛДГ-1087, ЛДГ-1088, ЛДГ-1089, ЛДГ-1090, ЛДГ-1091, ЛДГ-1092, ЛДГ-1093, ЛДГ-1094, ЛДГ-1095, ЛДГ-1096, ЛДГ-1097, ЛДГ-1098, ЛДГ-1099, ЛДГ-1100, ЛДГ-1101, ЛДГ-1102, ЛДГ-1103, ЛДГ-1104, ЛДГ-1105, ЛДГ-1106, ЛДГ-1107, ЛДГ-1108, ЛДГ-1109, ЛДГ-1110, ЛДГ-1111, ЛДГ-1112, ЛДГ-1113, ЛДГ-1114, ЛДГ-1115, ЛДГ-1116, ЛДГ-1117, ЛДГ-1118, ЛДГ-1119, ЛДГ-1120, ЛДГ-1121, ЛДГ-1122, ЛДГ-1123, ЛДГ-1124, ЛДГ-1125, ЛДГ-1126, ЛДГ-1127, ЛДГ-1128, ЛДГ-1129, ЛДГ-1130, ЛДГ-1131, ЛДГ-1132, ЛДГ-1133, ЛДГ-1134, ЛДГ-1135, ЛДГ-1136, ЛДГ-1137, ЛДГ-1138, ЛДГ-1139, ЛДГ-1140, ЛДГ-1141, ЛДГ-1142, ЛДГ-1143, ЛДГ-1144, ЛДГ-1145, ЛДГ-1146, ЛДГ-1147, ЛДГ-1148, ЛДГ-1149, ЛДГ-1150, ЛДГ-1151, ЛДГ-1152, ЛДГ-1153, ЛДГ-1154, ЛДГ-1155, ЛДГ-1156, ЛДГ-1157, ЛДГ-1158, ЛДГ-1159, ЛДГ-1160, ЛДГ-1161, ЛДГ-1162, ЛДГ-1163, ЛДГ-1164, ЛДГ-1165, ЛДГ-1166, ЛДГ-1167, ЛДГ-1168, ЛДГ-1169, ЛДГ-1170, ЛДГ-1171, ЛДГ-1172, ЛДГ-1173, ЛДГ-1174, ЛДГ-1175, ЛДГ-1176, ЛДГ-1177, ЛДГ-1178, ЛДГ-1179, ЛДГ-1180, ЛДГ-1181, ЛДГ-1182, ЛДГ-1183, ЛДГ-1184, ЛДГ-1185, ЛДГ-1186, ЛДГ-1187, ЛДГ-1188, ЛДГ-1189, ЛДГ-1190, ЛДГ-1191, ЛДГ-1192, ЛДГ-1193, ЛДГ-1194, ЛДГ-1195, ЛДГ-1196, ЛДГ-1197, ЛДГ-1198, ЛДГ-1199, ЛДГ-1200, ЛДГ-1201, ЛДГ-1202, ЛДГ-1203, ЛДГ-1204, ЛДГ-1205, ЛДГ-1206, ЛДГ-1207, ЛДГ-1208, ЛДГ-1209, ЛДГ-1210, ЛДГ-1211, ЛДГ-1212, ЛДГ-1213, ЛДГ-1214, ЛДГ-1215, ЛДГ-1216, ЛДГ-1217, ЛДГ-1218, ЛДГ-1219, ЛДГ-1220, ЛДГ-1221, ЛДГ-1222, ЛДГ-1223, ЛДГ-1224, ЛДГ-1225, ЛДГ-1226, ЛДГ-1227, ЛДГ-1228, ЛДГ-1229, ЛДГ-1230, ЛДГ-1231, ЛДГ-1232, ЛДГ-1233, ЛДГ-1234, ЛДГ-1235, ЛДГ-1236, ЛДГ-1237, ЛДГ-1238, ЛДГ-1239, ЛДГ-1240, ЛДГ-1241, ЛДГ-1242, ЛДГ-1243, ЛДГ-1244, ЛДГ-1245, ЛДГ-1246, ЛДГ-1247, ЛДГ-1248, ЛДГ-1249, ЛДГ-1250, ЛДГ-1251, ЛДГ-1252, ЛДГ-1253, ЛДГ-1254, ЛДГ-1255, ЛДГ-1256, ЛДГ-1257, ЛДГ-1258, ЛДГ-1259, ЛДГ-1260, ЛДГ-1261, ЛДГ-1262, ЛДГ-1263, ЛДГ-1264, ЛДГ-1265, ЛДГ-1266, ЛДГ-1267, ЛДГ-1268, ЛДГ-1269, ЛДГ-1270, ЛДГ-1271, ЛДГ-1272, ЛДГ-1273, ЛДГ-1274, ЛДГ-1275, ЛДГ-1276, ЛДГ-1277, ЛДГ-1278, ЛДГ-1279, ЛДГ-1280, ЛДГ-1281, ЛДГ-1282, ЛДГ-1283, ЛДГ-1284, ЛДГ-1285, ЛДГ-1286, ЛДГ-1287, ЛДГ-1288, ЛДГ-1289, ЛДГ-1290, ЛДГ-1291, ЛДГ-1292, ЛДГ-1293, ЛДГ-1294, ЛДГ-1295, ЛДГ-1296, ЛДГ-1297, ЛДГ-1298, ЛДГ-1299, ЛДГ-1300, ЛДГ-1301, ЛДГ-1302, ЛДГ-1303, ЛДГ-1304, ЛДГ-1305, ЛДГ-1306, ЛДГ-1307, ЛДГ-1308, ЛДГ-1309, ЛДГ-1310, ЛДГ-1311, ЛДГ-1312, ЛДГ-1313, ЛДГ-1314, ЛДГ-1315, ЛДГ-1316, ЛДГ-1317, ЛДГ-1318, ЛДГ-1319, ЛДГ-1320, ЛДГ-1321, ЛДГ-1322, ЛДГ-1323, ЛДГ-1324, ЛДГ-1325, ЛДГ-1326, ЛДГ-1327, ЛДГ-1328, ЛДГ-1329, ЛДГ-1330, ЛДГ-1331, ЛДГ-1332, ЛДГ-1333, ЛДГ-1334, ЛДГ-1335, ЛДГ-1336, ЛДГ-1337, ЛДГ-1338, ЛДГ-1339, ЛДГ-1340, ЛДГ-1341, ЛДГ-1342, ЛДГ-1343, ЛДГ-1344, ЛДГ-1345, ЛДГ-1346, ЛДГ-1347, ЛДГ-1348, ЛДГ-1349, ЛДГ-1350, ЛДГ-1351, ЛДГ-1352, ЛДГ-1353, ЛДГ-1354, ЛДГ-1355, ЛДГ-1356, ЛДГ-1357, ЛДГ-1358, ЛДГ-1359, ЛДГ-1360, ЛДГ-1361, ЛДГ-1362, ЛДГ-1363, ЛДГ-1364, ЛДГ-1365, ЛДГ-1366, ЛДГ-1367, ЛДГ-1368, ЛДГ-1369, ЛДГ-1370, ЛДГ-1371, ЛДГ-1372, ЛДГ-1373, ЛДГ-1374, ЛДГ-1375, ЛДГ-1376, ЛДГ-1377, ЛДГ-1378, ЛДГ-1379, ЛДГ-1380, ЛДГ-1381, ЛДГ-1382, ЛДГ-1383, ЛДГ-1384, ЛДГ-1385, ЛДГ-1386, ЛДГ-1387, ЛДГ-1388, ЛДГ-1389, ЛДГ-1390, ЛДГ-1391, ЛДГ-1392, ЛДГ-1393, ЛДГ-1394, ЛДГ-1395, ЛДГ-1396, ЛДГ-1397, ЛДГ-1398, ЛДГ-

В сыворотке крови и ликворе снижались активность некоторых ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТП, ГДГ, КФК), а также содержание лактата и пирувата уже к 5-му дню мозговой катастрофы. В контрольной группе их нормализация отмечалась на 10—12-й день. В эти же сроки уменьшались явления метаболического ацидоза в спинномозговой жидкости.

Побочных явлений при приеме препарата (кожных высыпаний, повышения температуры тела, резких колебаний артериального давления и др.) у больных с инсультами отмечено не было.

В комплексной терапии с применением пикамила у 28 больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения, вызванными церебральным атеросклерозом, гипертонической болезнью, остеохондрозом шейного отдела позвоночника со сдавлением ветвистых артерий, перенесенными инсультами, наблюдалось уменьшение субъективных ощущений уже к 7-м суткам терапии, а на 2—3-й неделе значительное улучшение.

Пациенты отмечали снижение интенсивности и частоты головной боли, головокружений; исчезал шум в голове, неприятные ощущения в области сердца.

У лиц с астеноневротическим синдромом уменьшалась лабильность в эмоционально-волевой сфере: слезливость, раздражительность, нормализовался сон, стабилизировались, а в ряде случаев исчезали вегетососудистые проявления.

Больные становились собранные, уменьшались проявления тревожности, более ровным становился общий фон настроения, возрастало стремление больных к преодолению своего болезненного состояния. Наблюдалось увеличение активности больных в отделении, у них появлялся интерес к просмотру телепередач, обсуждению публикаций в периодической печати.

Наиболее благоприятный эффект выявлялся у лиц с незначительными нарушениями корковых функций, рефлекторными асимметриями, астеновегетативными и неврозоподобными синдромами. Существенного улучшения при очаговых поражениях ЦНС (афазия, агнозия, алексия и некоторых других) не наблюдалось. Хотя в некоторых случаях отмечалось некоторое увеличение силы и объема движений при неглубоких парезах в конечностях, уменьшение зоны расстройств поверхностной чувствительности, лучше становилась координация больных.

Улучшение состояния больных подтверждалось данными ЭЭГ, РЭГ, психологическими и биохимическими исследованиями.

Таким образом, результаты исследования В. А. Зинченко (1989) свидетельствуют о том, что пикамилон является не только эффективным, но и необходимым средством в комплексной терапии различной сосудистой патологии мозга, включая мозговые инсульты и хро-

ническую церебральную недостаточность. Кроме того, препарат может быть использован при лечении различных заболеваний нервной системы, сопровождающихся эмоциональной неустойчивостью, нарушениями сна, памяти, внимания. Как показывают данные В. А. Зинченко (1989), помимо сосудорасширяющего и седативного действия препарат обладает еще и антигипоксическими свойствами, что может быть использовано при лечении и профилактике различных гипоксических состояний.

По данным Г. И. Энени, Э. С. Смелтере и Т. Н. Тимофеевой (1989), пикамилон при курсовом приеме (курс лечения по 0,02 и 0,05 (1 таблетка) 3 раза в день в течение 30—50 дней при приступах мигрени и вегето-сосудистой дистонии (ВСД) (эффект пикамилона оценивался при однократном применении) у больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга и дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза оказывал положительный эффект, вызывал уменьшение головных болей, вегетососудистых проявлений, мнестических нарушений, оказывал транквилизирующее действие. Наряду с улучшением субъективного состояния у больных значительно улучшаются показатели ЭхоПГ в виде уменьшения мозгового сосудистого сопротивления, нормализации венозного оттока крови, увеличения объема пульсовых колебаний мозговых сосудов. Эти выраженные вазоактивные свойства препарата наряду с транквилизирующим и ноотропным эффектом делают его назначение больным с атеросклерозом мозговых сосудов более предпочтительным, чем назначение ноотропила, аминалона, пирацетама.

Пикамилон у большинства больных уменьшает в разной степени интенсивность, длительность и частоту головных болей при ВСД и простой мигрени, особенно при длительности заболевания до 5 лет, но не оказывает влияние при ассоциированной мигрени. Препарат отток крови. Однако снижение амплитуды пульсовых колебаний у больных ВСД с артериальной гипотензией может оказать неблагоприятное влияние на мозговое кровообращение.

Пикамилон влияет на состояние системы гемостаза, оказывая нормализующее действие, и практически не изменяет вязкость цельной крови и плазмы крови, несущественно увеличивает содержание холестерина и α -липопротеидов в сыворотке крови, параллельно снижая содержание атерогенных β -липопротеидов.

Во Всесоюзном центре вегетативной патологии МЗ СССР (г. Москва) О. А. Колосова, В. В. Осипова и Т. В. Лунева (1989) проводили лечение пикамилоном 50 больных мигренью, подавляющее большинство из них составляли женщины (средний возраст — 37 лет) со средней длительностью болезни от 13 до 20 лет. На осно-

вания анализам:

1. Пика
чение 1—1,
ем на боле
нии интенс
сопровожд
частичном
препарат вл

2. На фоне фона настроения, в ряд могут рассм

3. Препар
при простых
локализация
неделю, у па
ских проявле

4. Препар
формами миг
моторными
Пикамилон н
логические ра
обладающим
ности.

Во всех от-
лись испытан-
препарата. В
ных побочных
эффектов при
эффектов дает
лены примене-
зывают на по-
ловной боли, р-
усиления трем-
риального давл-
лин). У нескол-
ный зуд. Побоч-
парата или его
Пикар

Пикамилов
васкулярных за
ном периодах и
обращения), ве
ности мозгового

вании анализа полученных данных авторы приходят к следующим выводам:

1. Пикамилон, применяемый внутрь в дозах от 80 до 200 мг в течение 1—1,5 мес., обладает выраженным положительным действием на болевой мигренозный приступ, что выражается в уменьшении интенсивности приступа, смягчении или полном устранении сопровождающих его симптомов, в ряде случаев в полном или частичном купировании приступа цефалгии. В меньшей степени препарат влияет на частоту пароксизмов.

2. На фоне приема пикамилона у больных происходит повышение фона настроения, нарастание дневной работоспособности и активности, в ряде случаев нормализация ночного сна. Эти изменения могут рассматриваться как положительные адаптационные сдвиги.

3. Препарат пикамилон обладает наибольшей эффективностью при простых формах мигрени с преимущественно левосторонней локализацией боли и частотой болевых приступов реже двух раз в неделю, у пациентов без выраженных депрессивно-ипохондрических проявлений.

4. Препарат менее эффективен у больных с ассоциированными формами мигрени и при смешанных цефалгиях, где наряду с вазомоторными головными болями присутствуют и психогенные. Пикамилон не показан больным, имеющим функционально-неврологические расстройства и яркие вегетативные проявления, а также обладающим демонстративными и ипохондрическими чертами личности.

Во всех отчетах клинических учреждений, в которых проводились испытания пикамилона, отмечается хорошая переносимость препарата. В нескольких случаях указано на появление различных побочных эффектов и единичных случаев парадоксальных эффектов при применении препарата. Однако разнообразие этих эффектов дает основание предполагать, что они не всегда обусловлены применением пикамилона. В частности, исследователи указывают на появление возбуждения, тревоги, головокружения, головной боли, раздражительности, легкой тошноты, сухости во рту, усиления тремора рук, а также незначительного повышения артериального давления (в основном у больных, принимавших клофелин). У нескольких больных появлялась аллергическая сыпь и кожный зуд. Побочные эффекты исчезали после уменьшения дозы препарата или его отмены.

Пикамилон рекомендован в комплексной терапии цереброваскулярных заболеваний (в подостром и раннем восстановительном периодах инсульта, преходящих нарушениях мозгового кровообращения), вегетососудистой дистонии, хронической недостаточности мозгового кровообращения. Препарат также рекомендуется

в качестве транквилизатора, не обладающего седативным действием и миорелаксацией.

В качестве лечебно-профилактического средства рекомендуется для восстановления работоспособности и повышения устойчивости к физическим и умственным нагрузкам, в том числе и в спортивной медицине.

Заключение

На основании проведенных нами и другими авторами клинических и клинико-физиологических исследований следует сделать вывод, что ноотропные и ноотропоподобные препараты являются на сегодня средством выбора при лечении ряда неврологических и психических заболеваний. Применение их не устраняет причин болезни и не является специфическим для какого-либо одного заболевания. В то же время многоаспектность действия препаратов данной группы обуславливает их положительный эффект при различных неврологических синдромах. По-видимому, особенно целесообразно их применение на ранних стадиях заболеваний, хотя следует подчеркнуть, что некоторые из изученных нами препаратов показывают лучшие результаты при выраженных признаках поражения мозга (например, кавинтон, действие которого особенно проявляется на фоне гипоксии). Не все еще ясно в механизмах действия ноотропов и ноотропоподобных средств. Нет четкого разграничения показаний к назначению тех или иных препаратов данной группы, например, ноотропила или энцефабола, хотя мы знаем, что точки приложения этих препаратов различны. В отдельных случаях имеется определенная направленность (избирательность) эффекта, например, улучшение функции дыхания при введении энцефабола больным с боковым амиотрофическим склерозом.

Общим для всех препаратов данной группы является улучшение биоэлектрической активности мозга, что свидетельствует об улучшении функционального состояния нервной ткани и объективно подтверждает действенность препаратов ноотропного ряда. Естественно, что это касается сохранных областей. Не приходится рассчитывать на восстановление функций клеток в разрушенных областях мозга. Поэтому особенно важно раннее назначение лекарств с целью уменьшения зоны патологического очага, а в последующем — с целью компенсации функций за счет сохранных областей мозга.

Положительным свойством ноотропов является возможность их сочетания с препаратами других групп лекарственных средств и практически отсутствие побочного действия и осложнений. Обращает внимание диапазон применения авторами различных доз препарата. В некоторых случаях они колеблются в десятки раз (напри-

мер, суточная доза с
казаниях. Следует о
руководстве для вра
кие дозы в неделю,
дельных работах со
суточная доза указа
никновение побочны
внутримышечные ин
ся и до настоящего
этом способе введен

Не до конца отра
заболеваниях, недос
указанные препарат
исключением кавин
должать.

В целом можно
ноотропов повышает
в первую очередь, п
га (энцефабол); пре
раста, в ряде случа
ноотропил).

Основными показ
гической практике
травмы, нарушения
По-видимому, доз
ренцированы в завис
стояния больных.

Очень важно, что
ствие при функциона
расте и при хрони

4.2. Применение

П и р а ц е т а м. Б
препарат наиболее э
ческих синдромов р
ского, интоксикацион
которых принимает
Авруцкий и соавт., 198
и соавт., 1983; J. M
J. Marin Perez
W. Heggman
убедите:

мер, суточная доза сермиона от 2 до 30 мг) при одних и тех же показаниях. Следует отметить, что в работах отечественных авторов и руководстве для врачей М. Д. Машковского указываются более низкие дозы в неделю, чем в работах зарубежных исследователей и отдельных работах советских авторов. Так, например, для кавинтона суточная доза указана в 60 мг, в то время как не исключено возникновение побочных эффектов. Не разрешены официально также внутримышечные инъекции кавинтона, хотя на практике это делается и до настоящего времени побочных эффектов и осложнений при этом способе введения не было отмечено.

Не до конца отработана длительность курса лечения при разных заболеваниях, недостаточно ясно, как рано можно вводить вышеуказанные препараты при острых ишемических инсультах (за исключением кавинтона). Эти исследования необходимо продолжать.

В целом можно сказать, что применение препаратов группы ноотропов повышает функциональную активность нервных клеток, в первую очередь, по-видимому, в неповрежденных областях мозга (энцефабол); препараты не имеют ограничения в отношении возраста, в ряде случаев особо показаны в геронтологии (кавинтон, ноотропил).

Основными показаниями для применения ноотропов в неврологической практике являются все виды астенических состояний, травмы, нарушения мозгового кровообращения и их последствия.

По-видимому, дозы и длительность курса должны быть дифференцированы в зависимости от нозологических форм и тяжести состояния больных.

Очень важно, что эти препараты оказывают положительное действие при функциональной недостаточности мозга в детском возрасте и при хронической сосудисто-мозговой недостаточности.

4.2. Применение ноотропов в психиатрии и наркологии

П и р а ц е т а м. Большинство исследователей считают, что этот препарат наиболее эффективен при широком круге психоорганических синдромов различного генеза (сосудистого, травматического, интоксикационного, инфекционного и др.), в формировании которых принимает участие гипоксический фактор (Г. Я. Авруцкий и соавт., 1984; А. Н. Андреев и соавт., 1983; Б. И. Донников и соавт., 1983; J. Molcan et al., 1977; T. Stankuchev et al., 1977; J. Marin Perez, 1981; M. D. Weebel, 1981; H. Copev et al., 1987; W. Herrmann, U. Kern, 1987; B. Maass, R. Soetanto, 1988; и др.).

Убедительные доказательства эффективности пирацетама у

больных с психоорганическим синдромом, обусловленным различными заболеваниями мозга (сосудистые, травматические и атрофические заболевания головного мозга) получены в работе Г. М. Руденко с соавт. (1976). При проведении двойного «слепого» изучения пирацетама в сравнении с плацебо у 30 больных установлено достоверное различие в обратной динамике анализируемой группы признаков через 2 месяца после начала лечения пирацетамом. Состояния больных, принимавших плацебо и пирацетам, до лечения не отличались. Последующая оценка эффективности пирацетама проведена в условиях открытого исследования у 100 больных, отчетливый психоорганический синдром у которых был обусловлен различными соотношениями функциональных и дефицитарных нарушений, зависящими от заболевания и этапа его течения. Эффективность применения пирацетама оценивали по уменьшению выраженности отдельных симптомов (раздражительность, утомляемость, слабодушие, бессонница, затруднение в чтении, снижение интеллектуальной активности, затруднение запоминания, снижение настроения, нарушение концентрации внимания, дезадаптация в отделении) в различных синдромальных и нозологических группах больных (см. табл. 27).

Как видно, в пределах психоорганического синдрома эффективность применения пирацетама в значительной степени различалась в зависимости от особенностей состояния больных. Чем более выражена функциональная симптоматика, тем лучше результаты терапии, и наоборот, преобладание в состоянии больных собственно дефицитарных нарушений резко ухудшает прогноз лечения.

Аналогичная закономерность выявлена и при анализе результатов терапии с учетом причины заболевания больных. Наиболее эффективным оказался пирацетам при лечении сосудистых (особенно на начальных этапах) и травматических поражений головного мозга. Применение препарата при лечении атрофических заболеваний оставалось неэффективным или приводило к сомнительному улучшению.

Для получения полного представления об особенностях терапевтического действия пирацетама и его ожидаемом эффекте у отдельного конкретного больного был проведен целенаправленный анализ эффективности изучаемого препарата в группе больных с дефицитарным синдромом (Г. М. Руденко и соавт., 1981). Полученные данные свидетельствуют о возможности достижения положительного эффекта при использовании пирацетама у больных с лакунарным слабоумием (сосудистые и травматические заболевания) и отличие от пациентов с тотальной деменцией (атрофические процессы). Таким образом, удалось установить, что пирацетам в значительно большей степени оказывает влияние на динамические

Невротический
Астено-депрессивный
Дефицитарный
Сосудистые заболевания
головного мозга
Травматические заболевания
головного мозга
Атрофические заболевания
Всего больных

функциональные нару
ствует на больных с не
дистого и травматиче

При проведении в

изучению эффективн

было установлено, что

1200 мг и ниже в сут

как дозировка препара

чении органических за

Значительный инт

влиянии пирацетама н

ства, полученные при

препарата. Так, напри

пирацетам у 56 больн

у 15 — резидуальные

интоксикаций промыш

последствия перенесе

стойким астеноорганич

дуальной симптомати

остром периоде. Лече

недель, назначае

внутри до 2г

Авторы

ших моно

качестве де

зультатов п

различие в э

Таблица 27

**Зависимость результатов терапии
от ведущего синдрома и нозологической формы**

Синдром, диагноз	Результаты лечения					Всего боль- ных
	+++	++	+	0	—	
Невротический	8	7	5	5	—	25
Астено-депрессивный	19	12	4	6	—	41
Дефицитарный	1	5	18	10	—	34
Сосудистые заболевания головного мозга	18	17	11	11	—	57
Травматические заболевания головного мозга	10	4	6	5	—	25
Атрофические заболевания	—	3	10	5	—	18
Всего больных	28	24	27	21	—	100

функциональные нарушения и в то же время благоприятно воздействует на больных с невыраженным органическим слабоумием сосудистого и травматического генеза.

При проведении в той же работе специального исследования по изучению эффективных доз пирацетама статистически достоверно было установлено, что использование дозы изучаемого препарата 1200 мг и ниже в сутки неэффективно. Безусловно, такой фактор, как дозировка препарата, должен приниматься во внимание при лечении органических заболеваний пирацетамом.

Значительный интерес представляют данные о динамическом влиянии пирацетама на отдельные психопатологические расстройства, полученные при изучении терапевтической активности этого препарата. Так, например, Р. Г. Голодец и соавт. (1976) применяли пирацетам у 56 больных (у 26 — травматическая энцефалопатия; у 15 — резидуальные явления после острых нейроинфекций и интоксикаций промышленными и другими вредностями; у 15 — последствия перенесенных опасных для жизни состояний) со стойким астеноорганическим синдромом на этапе становления резидуальной симптоматики органических заболеваний мозга, реже в остром периоде. Лечение проводили продолжительностью от 2 до 6 недель, назначая препарат в виде инъекций по 2,5 мл (1000 мг) или внутрь до 2400 мг в сутки.

Авторы, к сожалению, не указали удельный вес больных, получавших монотерапию, и число использовавших изучаемый препарат в качестве дополнительного средства. Поэтому обобщенный анализ результатов позволяет предполагать отсутствие или незначительное различие в эффективности лечения этой группы больных пираце-

Р. Г. Голодец и соавт. (1976) отмечают, что на 5—7-й дни лечения у больных уменьшалась астеническая симптоматика (особенно быстро у больных с наличием сопутствующего алкоголизма), а к концу курсового лечения снимались тревожно-фобические образования, смягчалась ипохондрическая симптоматика, выравнивалось настроение. У больных с заметными признаками ослабления мнестико-интеллектуальных функций присоединение пирацетама наряду с описанными выше изменениями в клинической картине сказалось в отчетливом повышении их умственной работоспособности.

Состояние больных характеризовалось невротической (неврозоподобной) симптоматикой в виде астено-депрессивного, астено-ипохондрического, астено-невротического или депрессивного синдромов с наличием головных болей, головокружений, плохой переносимости транспорта, неврологической симптоматикой (нистагм, глазодвигательные и рефлекторные нарушения), у больных, перенесших травму черепа; выраженными астеническими и мнестическими расстройствами, у больных с органической резидуальной симптоматикой; соматическими, неврологическими, интеллектуальными и вегетативными расстройствами при сосудистой патологии головного мозга.

220

астенической симптоматики, стабилизировали также исчезновение побочных эффектов. Среди неврологических симптомов преобладали тревожная депрессия.

Исследования Н. А. Асеева (1983) также показывают, что прием пирacetamом психически больных гипертонической болезни не изменял их реакцию на лечение гипотензивными препаратами. Изучали влияние пирacetam (750 мг) и тазепамом (300 мг) в сочетании с гипотензивными препаратами. В результате терапии (гипотиазид — 25 мг, нифедипин — 20 мг) были выявлены психические нарушения у 75% больных гипертонической болезнью, а у 75% — астения.

Наибольшая устойчивость к давлению и редукции психики наблюдается на после 3-месячного контростенической симптоматики. Пациентов с эмоциональной лабильностью, пираретам наиболее эффективно астенических расстройств и наблюдениям 1976; Р. Г. Голодец и соавт., А. А. Недува, 1988; Б. И. Донников, 1991; тама (24).

Б. И. Донников и соавт. (2400 мг) в сравнении с плацебо (30 мг) у 98 больных гипертонической болезнью. Лечение проводилось в течение 4 недель. Результаты исследования показали, что комбинация из 3 препаратов в дозах 0,005 г снижает систолическое артериальное давление в среднем на 10 мм рт.ст. в течение 4 недель. Комбинация из 3 препаратов в дозах 0,005 г снижает систолическое артериальное давление в среднем на 10 мм рт.ст. в течение 4 недель. Комбинация из 3 препаратов в дозах 0,005 г снижает систолическое артериальное давление в среднем на 10 мм рт.ст. в течение 4 недель.

астенической симптоматики, вегетативных и соматических расстройств, увеличение энергетического потенциала. Объективно констатировали также исчезновение неврологической симптоматики.

Среди побочных эффектов выявлены: обострение психопатологической и неврологической симптоматики, усиление тревоги при тревожной депрессии.

Исследования Н. А. Андреева и соавт. (1983), Б. И. Донникова и соавт. (1983) также подтверждают высокую эффективность лечения пирацетамом психических расстройств сосудистого генеза. У 143 больных гипертонической болезнью I стадии (мужчины 20—40 лет) изучали влияние пирацетама (2400 мг) в сравнении с фенибутом (750 мг) и тазепамом (30 мг) на фоне проводимой гипотензивной терапии (гипотиазид — 25 мг и обзидан — 60 мг). У 68 больных были выявлены психические изменения в рамках эмоциональной лабильности и у 75 — астенического синдрома.

Наибольшая устойчивость снижения системного артериального давления и редукции психопатологической симптоматики отмечена после 3-месячного контрольного исследования в группе больных с астенической симптоматикой, получавших пирацетам, и у пациентов с эмоциональной лабильностью, принимавших фенибут. Как видно, пирацетам наиболее эффективен в этой работе при преимущественно астенических расстройствах, что совпадает с нашими исследованиями и наблюдениями других авторов (Г. М. Руденко и соавт., 1976; Р. Г. Голодец и соавт., 1976; Н. Б. Ласкова, 1976; Г. Я. Авруцкий, А. А. Недува, 1988; и др.).

Б. И. Донников и соавт. (1983) изучали эффективность пирацетама (2400 мг) в сравнении с трифтазином (7,5 мг), тазепамом (30 мг) у 98 больных гипертонической болезнью I стадии с выявленным ипохондрическим синдромом (глубина ипохондрических расстройств авторами не приведена). Кроме этого, группа больных (29 человек) получали комбинацию пирацетама и трифтазина в указанных выше дозах. Лечение продолжалось 30 дней. При использовании всех изучаемых препаратов было отмечено достоверное ($p < 0,005$) снижение системного артериального давления. Полученный положительный результат авторы не склонны рассматривать как непосредственное гипотензивное действие психотропных препаратов и их комбинации, а как результат достижения терапевтического эффекта гипотиазида (20 мг) и обзидана (60 мг) в комбинации с анализируемыми лекарственными средствами. Изучаемые препараты, по мнению Б. И. Донникова и соавт. (1983), влияют только на психопатологическую симптоматику.

Контрольные исследования, проведенные через 3 месяца, показали наибольшую устойчивость нормализации состояния в случае комбинированного приема пирацетама и трифтазина. Особо следует

отметить, что при использовании пирацетама и трифтазина не было выявлено побочных эффектов, характерных для нейролептиков, в то время как при применении трифтазина было зарегистрировано 9 случаев (сухость во рту и дизартрия).

Выраженная эффективность пирацетама у больных с астено-депрессивными и астено-ипохондрическими расстройствами в рамках психоорганического синдрома (после перенесенной нейроинфекции — 7 человек, массивной черепно-мозговой травмы — 13 человек) была подтверждена в исследовании Г. Я. Авруцкого и соавт. (1976). Из 20 больных терапевтический эффект отсутствовал у 1 пациента, улучшение и выраженный стойкий эффект были отмечены соответственно у 8 и 11 больных.

Несомненный интерес представляют данные сравнительного изучения препаратов пирацетам, пиритинол (энцефабол) и плацебо, применяемых в суточных дозах 2400 мг, 1800 мг и 2 капсулы 3 раза в день соответственно на протяжении 8 недель у 150 больных, среди которых 114 пациентам был поставлен диагноз «церебральный атеросклероз» и 36 — «сенильная деменция» (M. D. Weebel, 1981). Больные были объединены в однородные группы, состоящие из 50 человек каждая. Изменение состояния в процессе лечения оценивали при помощи унифицированных шкал.

Общее улучшение состояния при назначении пирацетама, пиритинола и плацебо отмечено соответственно в 74%, 48% и 38% случаев. По влиянию на соматическую и неврологическую патологию пирацетам, как следует из публикации, превосходит пиритинол и плацебо.

Высокая эффективность пирацетама у больных с психоорганическим синдромом подтверждена в работе мексиканского ученого J. Marin Perez (1981), проводившего изучение этого препарата в сравнении с плацебо у 63 больных пожилого возраста. Особенности терапевтического действия пирацетама и плацебо оценивали в течение 8 недель по изменению состояния больных, регистрируемого при помощи широкоизвестных шкал B. P. R. S., F. I. L. scale и некоторых других. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном различии редукции отдельных психопатологических расстройств под влиянием пирацетама и плацебо. Особое внимание автор обращает на значительное улучшение памяти и социальной адаптации больных, лечившихся пирацетамом.

J. Molcan и соавт. (1977), T. Stankuchev и соавт. (1977), изучавшие действие пирацетама у больных с психоорганическим синдромом алкогольного генеза, также отмечают при применении этого средства значительное улучшение памяти и социальной адаптации больных, наблюдаемых наряду с уменьшением психомоторной и интеллектуальной заторможенности. Между результатами лечения

пирацетамом и плацебо
этим авторы рекомендуют
терапии больных хроническим
психоорганическим синдромом
Эффективность пирацетама
синдромом, по всей вероятности
в ряде исследований
эндогенный процесс
ствие перенесенной
патологии церебральной
«почвы» (перинатальная
вредных факторов
(Г. Я. Авруцкий и соавт.)
Так, например, в исследовании
57 больных шизофренией и у 28 об-
наслоения и у 28 об-
маниакально-депрессивного
атеросклероза. У всех
астено-депрессивных
циентов маниакально-
депрессивная, резистентная
назначали в дозах 1-2,4 г
2,4 г внутрь на протяжении
Выраженный стойкий эффект
френией и у всех 10 больных
(МДП). Улучшение состояния
нией. У 1 больного шизофре-
вые возникли сенестопатиче-
Авторы считают, что пирацетам
не оказывает непосредственного
картину основного заболевания
ипохондрическую и астено-
исследователей, обучающихся
парата и, по-видимому, обуслов-
Улучшение состояния больных
нием выраженной сенестопатии
ствия психотропных препаратов
Аналогичные данные получены
изучении пирацетама у больных
депрессивным психозом и
заболеваниями психического
Несомненный эффект пирацетама
рацетама на динамику

пирацетамом и плацебо существует достоверное различие. В связи с этим авторы рекомендуют использование пирацетама в комплексной терапии больных хроническим алкоголизмом при наличии у них психоорганической симптоматики.

Эффективность пирацетама у больных с психоорганическим синдромом, по всей вероятности, явилась основанием для назначения в ряде исследований этого препарата пациентам, у которых эндогенный процесс сочетался с экзогенными наслоениями вследствие перенесенных нейроинфекций, черепно-мозговых травм, патологии церебральных сосудов и так называемой органической «почвы» (перинатальные повреждения нервной системы, влияние вредных факторов ante-, intra- или постнатальном периодах и т. д.) (Г. Я. Авруцкий и соавт., 1976; Н. Б. Ласкова, 1976).

Так, например, в исследовании Г. Я. Авруцкого и соавт. (1976) из 57 больных шизофренией у 23 были выявлены экзогенные наслоения и у 28 обнаружена органическая «почва», а у 10 больных маниакально-депрессивным психозом было выявлено наличие атеросклероза. У всех больных шизофренией в статусе отмечались астено-депрессивные, либо астено-ипохондрические черты. У пациентов маниакально-депрессивным психозом была диагностирована депрессия, резистентная к проводимой терапии. Пирацетам назначали в дозах 1,0—3,0 г в сутки внутримышечно и от 1,2 до 2,4 г внутрь на протяжении от 3 до 6 недель.

Выраженный стойкий эффект наблюдали у 25 больных шизофренией и у всех 10 больных маниакально-депрессивным психозом (МДП). Улучшение состояния отмечено у 31 больного шизофренией. У 1 больного шизофренией обострилась симптоматика (впервые возникли сенестопатии и углубились нарушения мышления).

Авторы считают, что пирацетам у больных шизофренией и МДП не оказывает непосредственного влияния на психопатологическую картину основного заболевания. Способность уменьшать астено-ипохондрическую и астено-депрессивную симптоматику, по мнению исследователей, обусловлена энергезирующими свойствами препарата и, по-видимому, косвенным влиянием на аффективную сферу. Улучшение состояний Г. Я. Авруцкий и соавт. объясняют уменьшением выраженности органической симптоматики и усилением действия психотропных препаратов, на фоне которых проводили изучение пирацетама у этих больных.

Аналогичные данные были получены Н. Б. Ласковой (1976) при изучении пирацетама у 48 больных шизофренией и маниакально-депрессивным психозом с ранее перенесенными органическими заболеваниями или органически неполноценной «почвой».

Несомненный интерес представляют публикации о влиянии пирацетама на динамику психопатологических расстройств у пациен-

тов с эндогенными заболеваниями без сопутствующего органического фона.

Г. П. Пантелеева и соавт. (1976) изучали терапевтическое действие пираретама у 63 больных, страдающих шизофренией (мало-прогредиентная, вялотекущая форма и состояние ремиссии после психотического приступа) с астеническими, адинамическими и апато-абулическими расстройствами в возрасте от 19 до 59 лет с давностью заболевания от 3 до 24 лет. Методика назначения изучаемого препарата состояла в быстром наращивании его суточных доз до 2000—2400 мг в первые 2—4 дня с последующим постепенным снижением дозы к концу 3—4-й недели до 1200—1600 мг в день. Продолжительность лечения пираретамом составляла 1,5—2 месяца. Большинству больных (59 человек) изучаемый препарат назначали как дополнение к уже проводимому и малоэффективному для них лечению нейролептиками, антидепрессантами и транквилизаторами. Оценка эффективности терапии проводилась с помощью специально разработанных карт, в которых действие лекарства квалифицировалось по трехбалльной системе.

Как сообщают эти исследователи, в результате терапии пираретамом улучшение состояния было отмечено у 90,5% больных, в том числе у 68% — значительное улучшение. Улучшению в первую очередь поддавались такие компоненты вышеуказанных расстройств, как астенические, агрипнические, психопатические и вегетативные. Наилучший клинический результат был зарегистрирован у больных вялой депрессией. Уже через 2—4 дня или к началу 2-й недели лечения пираретамом больные начинали отмечать субъективное ощущение бодрости, связанное с уменьшением астено-адинамической симптоматики, с последующим повышением умственной и физической активности и работоспособности. Неврозоподобные, собственно аффективные (депрессивные) расстройства, признаки так называемого шизофренического дефекта и симптомы расстройства мышления полной или близкой к ней обратной динамики не проделывали.

Умеренный терапевтический эффект наблюдали у больных, состояние которых определялось депрессией с сенесто-ипохондрическими расстройствами, явлениями деперсонализации и нарушениями мышления, а также у пациентов с преобладанием явлений вялоапатического характера в рамках шизофренического дефекта. Хотя при этом была отмечена определенная положительная динамика выраженности астенических проявлений, вегетативных расстройств, нарушений памяти, социальной адаптации, сниженной трудоспособности и др.

По мнению авторов, пираретам при внешнем сходстве синдромологических состояний эффективнее у тех больных шизофренией,

где имеется относительная, но незначительная.
Мнение Г. П. Пантелеевой и соавт. (1976) о применении пираретама у больных шизофренией подтверждено в исследовании Г. П. Пантелеевой и соавт. (1983), проведенном с применением пираретама и пираретина (фирмы «Ноотропил») в различных состояниях, резистентных к лечению лекарственными средствами. На протяжении 20 дней лечения обоими препаратами, проведенного с 100 больными по специально разработанной методике, в конце 20-дневного лечения ($p > 0,001$) не было отмечено различий в симптоматике на 20-й день при применении пираретама и пираретина. В обзорной публикации Г. П. Пантелеевой и соавт. (1983) о пираретама в нашей стране (указано, что в литературе о применении этого препарата в нашей стране картина очертания расстройств и в начальном периоде (denko, 1981). Эффект лечения в течение 2 недель. При этом регистрируемое улучшение состояния, обычно отмеченное в мыслях», «легкость» Несомненный эффект пираретама на течение расстройств и состояний. Исследования, проведенные с применением пираретама и пираретина (соавт., 1976; А. Г. Гусев, 1978). Наиболее действенную депрессию, астено-депрессивную, а также депрессию с диагностическим значением депрессивных состояний, было отмечено при применении различных

15 Заказ 2805

где имеется относительно простая структура синдрома и относительно незначительная давность заболевания (до 5—7 лет).

Мнение Г. П. Пантелеевой и соавт. (1976) о возможности при использовании пирацетама оптимизировать лечение больных шизофренией подтверждено болгарскими учеными (Н. Машонов и соавт., 1983), проводившими сравнительное клиническое изучение препаратов пирамеом (пирацетам, производимый в НРБ) и ноотропил (фирмы UCB, Бельгия) у 39 больных шизофренией с состояниями, резистентными к ранее проводимой терапии. Упомянутые лекарственные средства вводили внутривенно в дозе 3 г в сутки на протяжении 20 дней. Учитывали клинический эффект действия обоих препаратов, а также количественную оценку динамики состояния больных по сокращенной психиатрической шкале BPRS. По окончании 20-дневного курса отмечено достоверное улучшение ($p > 0,001$) не поддающейся до применения изучаемых препаратов симптоматики на 25,08% при использовании пирамема и на 33,7% при применении ноотропила.

В обзорной публикации, содержащей данные о применении пирацетама в нашей стране у 654 больных (в том числе у 417 психически больных), указано, что наиболее эффективным является использование этого препарата при шизофрении в случаях, когда клиническая картина очерчена неврозоподобными, психопатоподобными расстройствами и аффективными нарушениями, встречающимися в инициальном периоде болезни и после острых психозов (G. Rudenko, 1981). Эффект от применения пирацетама выявляется через 2 недели. При этом отмечается не только объективное улучшение, регистрируемое врачом, но и чувство субъективного улучшения состояния, обычно оцениваемого больными как «появление ясности в мыслях», «легкости мышления» и др.

Несомненный интерес представляют публикации о влиянии пирацетама на течение затяжных и резистентных к терапии депрессивных состояний.

Исследования, в том числе и наши собственные, включают данные о применении пирацетама у 110 больных разными заболеваниями с затяжными депрессивными расстройствами (Г. М. Руденко и соавт., 1976; А. Г. Врублевский и соавт., 1982; G. M. Rudenko et al., 1978). Наиболее детально изучено влияние пирацетама на адинамическую депрессию, депрессию с навязчивостями, классическую депрессию, астено-депрессивное состояние и депрессию с бредом у 38 больных с диагнозом: шизофрения (шубообразное течение), органическое заболевание ЦНС и инволюционный психоз. Общим для депрессивных состояний, несмотря на их синдромологическое различие, было отсутствие отчетливого терапевтического эффекта при применении различных антидепрессантов и значительный удельный

вес в клинической картине состояния больных гипо- и анэргических нарушений (вялость, слабость, повышенная утомляемость, адинамия, снижение побуждений, затруднение концентрации внимания и др.).

Пирацетам назначался на фоне предшествующего стабильного в течение 7—14 дней лечения антидепрессантами внутрь в дозах 2400—4000 мг в сутки.

Таблица 28

Эффективность комбинированной терапии

Синдром	Эффективность терапии				Всего больных
	+++	++	+	0	
Адинамическая депрессия	6	—	8	4	18
Депрессия с навязчивостями	—	8	2	—	10
Депрессия классическая	2	—	—	2	4
Астено-депрессивное состояние	4	—	—	—	4
Депрессия с бредом	—	—	—	2	2
Всего	12	8	10	8	38

Из приведенной таблицы 28 видно, что у 12 больных наблюдали выход из депрессии, у 8 — значительное и у 10 — незначительное улучшение состояния. Вероятность получения положительных результатов была тем больше, чем больший удельный вес в клинической картине депрессии занимали астено-адинамические нарушения и особенно явления интеллектуальной заторможенности. В случаях эффективной терапии заметное улучшение в состоянии больных наблюдали на 6—10-й дни лечения. При этом отмечалось уменьшение астенической симптоматики с появлением субъективного ощущения бодрствования. Отчетливое положительное воздействие пирацетама на интеллектуальную заторможенность и адинамические нарушения проявлялось на 2—3-й неделе лечения. Имевшаяся продуктивная симптоматика (навязчивости, сверхценные образования, бредовые нарушения и др.) существенно не изменялась. Признаки улучшения депрессивного аффекта появлялись в период максимума действия пирацетама на интеллектуальную сферу.

Действие пирацетама, по нашему мнению, обусловлено уменьшением резистентности депрессий к терапии антидепрессантами и благоприятным энергизирующим влиянием в основном на интеллектуальную сферу.

В работе Г. Я. Авруцкого и соавт. (1979) также было показано благоприятное действие пирацетама у пациентов с депрессиями,

носящими затяжной, торпидный характер, плохо поддающимися терапии антидепрессантами. Авторы применяли пирацетам в дозах 1,2 г внутрь или 1—3 г внутримышечно в сутки в сравнении с пиридитолом и пантогамом, суточные дозировки которых составляли соответственно 0,3—0,4 г и 1,5—2,0 г у 246 больных: с астено-депрессивным состоянием (103 пациента), астено-ипохондрической депрессией (96 пациентов), астено-невротическим состоянием (32 пациента) и депрессивно-бредовым состоянием (15 пациентов) в рамках шизофрении, МДП и психоорганического синдрома (соответственно 119, 65 и 20 пациентов).

Эффективность пирацетама зависела от выраженности и структуре состояния отдельных психопатологических расстройств. Наиболее оптимальный эффект пирацетама наблюдали у лиц с большим удельным весом неврологической симптоматики резидуального порядка, а также выраженными интеллектуально-мнестическими нарушениями. В этих случаях препараты по эффективности проводимой терапии можно расположить в следующем порядке: пирацетам, пиридитол и пантогам. В случае преобладания астено-депрессивных расстройств эффективность препаратов была следующей: пиридитол, пантогам, а затем пирацетам. По действию на собственно депрессивные расстройства пиридитол оказался эффективнее пирацетама, включение пантогама в комплекс терапии было безрезультатным.

На основании полученных данных исследователи считают, что для лечения затяжных депрессивных состояний пирацетам (так же, как и пиридитол) целесообразно назначать в комплексе с антидепрессантами (для усиления действия последних), а самостоятельно — только в фазе резидуальных явлений депрессии.

М. К. Цаунэ и соавт. (1983) приводят данные об использовании пирацетама у 30 больных с затяжными депрессиями (23 пациента — с шизофренией и 7 — МДП), продолжающимися в течение 1—2 лет. После 3—4-недельного применения пирацетама в суточной дозе 1,6—2,4 г наблюдали положительный эффект у 12 больных, среди которых у 5 человек отмечен выход из затяжной депрессии с наступлением устойчивой ремиссии. Клиническое состояние у 5 больных расценили как затяжную, вялую депрессию с нерезко выраженными симптомами психической анестезии, дереализации и вегетативными расстройствами на фоне легкой психоорганической симптоматики. В отдельных случаях также было получено улучшение состояния больных, но без выхода из приступа или фазы.

Авторы отмечают, что использование пирацетама позволило улучшить переносимость психофармакотерапии и повысить дозы препаратов, с чем они связывают полученные результаты.

Т. Ташев и соавт. (1983) в сравнительных испытаниях пирамема

у 96 больных (48 больных — опытная группа — получали пирацетам в комбинации с антидепрессантами; 48 больных — контрольная группа — получали только антидепрессанты) выявили симптоматику для этого препарата при депрессии. На основании 20-дневного наблюдения за состоянием пациентов авторы сделали заключение о статистически достоверном уменьшении в опытной группе больных, по сравнению с контрольной, выраженности обсессивно-фобических и истерических симптомов (соответственно $p < 0,001$ и $p < 0,04$). Обратная редукция собственно тимопатических расстройств у больных указанных групп практически не различалась.

Более благоприятное влияние пирацетама на интенсивность уменьшения невротических и вегетативных симптомов по сравнению с обратной динамикой сниженного настроения описано также в работе М. Роглева (1983).

Следует подчеркнуть, что в приведенных выше работах отмечено влияние пирацетама главным образом при депрессиях циклотимического и среднего уровня тяжести. При тяжелых психотических, особенно при депрессивно-параноидных и тревожно-депрессивных синдромах, применение этого препарата было практически безрезультатным.

В отдельных публикациях указывается на значительную роль пирацетама при лечении астенических, астено-депрессивных и астено-ипохондрических синдромов в рамках неврозов, реактивных, соматогенных состояний, а также при широком круге астенических нарушений, встречающихся при чрезмерных нагрузках у практически здоровых лиц (состояния истощения).

Чрезвычайно подробно изучена эффективность пирацетама (в сравнении с аминалоном, фенибутом и диазепамом) у 117 больных неврозами (неврастения, истерический, ипохондрический и депрессивный неврозы) и 79 пациентов с соматогенными неврозоподобными заболеваниями (инфекционного, инфекционно-аллергического генеза, сосудистого и травматического поражения ЦНС) в работе В. Э. Васара (1987). Среди больных неврозом преобладали пациенты с различными вариантами астенического и ипохондрического синдрома, а среди больных с неврозоподобными расстройствами — лица с различными вариантами астенического синдрома. Пирацетам назначали в течение 2 месяцев в дозе 2,4 г в сутки. Особенности психотропного действия и терапевтическую эффективность исследуемых препаратов изучали клинко-психопатологически с регистрацией данных в специальных унифицированных шкалах.

При курсовом лечении пирацетам у больных неврозом и у пациентов с соматогенными неврозоподобными состояниями оказывал заметное психоэнергизирующее действие, определяемое по

редукции вл
интеллектуальн
тивности больн
чие от диазепам
намику выражен
вышенная эмоци
(фобические) ра
отмечает, что у б
соматогенным не
тельно с уменьше
ной лабильности

Полученные р
димости диффере
картины состояни
ческими (неврозо

Исследование
розами показало, ч
стабильности возбу
весных связей и ав
стемы. Полученные
зирующим действи
ные свойства.

Ю. А. Александр
клинико-фармаколо
новым актопротекто
хотропного средства
пограничных форма
дения исследования
щественно молодого
подобными нарушен
мозга травматическо
тивности трех препара
психопатологическог
наиболее эффективн
возможно, обусловле
производных ГАМК,
при пиридитола давал
тил оказался больши
нических расстройств
Целесообразность
условиях чрезмерных
В. Влахова и соавт. (1
нии с плацебо изучали

редукции вялости, сонливости, повышении физической и интеллектуальной работоспособности, общей активности и инициативности больных, превосходя в этом отношении диазепам. В отличие от диазепама пирацетам (как и аминалон) мало влиял на динамику выраженности таких симптомов, как страх, тревога, повышенная эмоциональная лабильность, возбудимость, навязчивые (фобические) расстройства, нарушения сна. При этом В. Э. Васар отмечает, что у больных с астеническим синдромом, в основном с соматогенным неврозоподобным состоянием, наблюдалось параллельно с уменьшением астении некоторое ослабление эмоциональной лабильности и фобий.

Полученные результаты несомненно свидетельствуют о необходимости дифференцированного, с учетом особенностей клинической картины состояния, назначения пирацетама больным с невротическими (неврозоподобными) расстройствами.

Исследование высших кортикальных функций у больных невротизацией показало, что применение пирацетама вызывает улучшение стабильности возбудительного процесса в деятельности старых словесных связей и автоматизированных связей второй сигнальной системы. Полученные результаты В. Э. Васар связывает с психоэнергизирующим действием пирацетама, характеризующим его ноотропные свойства.

Ю. А. Александровский, Ю. Г. Бобков и соавт. (1988) провели клинико-фармакологическое сравнение пирацетама и пиридитола с новым актопротектором бемитилом, выступающим в качестве психотропного средства, у больных с астеническими нарушениями при пограничных формах нервно-психических расстройств. Для проведения исследования были специально отобраны больные (преимущественно молодого и среднего возраста) невротизацией и неврозоподобными нарушениями при экзогенно-органическом поражении мозга травматического или инфекционного генеза. Анализ эффективности трех препаратов в зависимости от исходной структуры психопатологического состояния показал, что пирацетам был наиболее эффективным при гиперстенических нарушениях, что, возможно, обусловлено транквилизирующим компонентом действия производных ГАМК, к которым относится и пирацетам. Применение пиридитола давало наиболее высокий терапевтический эффект при лечении больных с астено-депрессивными нарушениями. Бемитил оказался наиболее эффективным при преобладании гипостенических расстройств в астеническом симптомокомплексе.

Целесообразность использования пирамема у здоровых лиц в условиях чрезмерных физических нагрузок показана в работе В. Влахова и соавт. (1986). В двойном «слепом» опыте при сравнении с плацебо изучали влияние пирамема на нарушения некоторых

показателей психической деятельности (ассоциативные возможности, запоминание и др.) у участников научной высокогорной экспедиции «Гималаи-1984». Пятнадцать участников экспедиции в возрасте от 20 до 45 лет получали в течение 47 суток по 2400 мг пирамема или плацебо. Об изменении функционального состояния высшей нервной деятельности судили по следующим психометрическим тестам: тест Р. Паули, тест Клемана и тест А. Кокошкарновой. Полученные данные обрабатывали с помощью ЭВМ. Под влиянием пирамема установлено улучшение нарушенной психической деятельности (скорости создания ассоциаций, памяти) у лиц, находящихся на высоте 4000—4300 м над уровнем моря, по сравнению с исходными величинами, установленными на уровне 1700 м над уровнем моря. При приеме плацебо различий в перечисленных показателях не установлено. Общее физическое состояние добровольцев и некоторые вегетативные параметры (пульс, артериальное давление) не отличались независимо от приема ими пирамема или плацебо.

В работе В. Влахова и соавт. (1986) также приведены данные о благоприятном влиянии пирацетама на участников двух других высокогорных экспедиций, поднимавшихся на высоту до 8000 м над уровнем моря. Более легкое привыкание к условиям пребывания на большой высоте авторы объясняют ноотропным и антигипоксическим действием пирацетама.

Изучение эффективности пирацетама в условиях эмоционального стресса было проведено В. М. Виноградовым и соавт. (1982) у 30 здоровых студентов-добровольцев в возрасте 20—21 года. Тестовое пространство исследуемых лиц строилось на основании данных ряда психофизиологических методов (ММРІ, Айзенка, Стреляу и других) на фоне приема пирацетама (0,2 г) в сравнении с диазепамом (0,005 г) и плацебо.

Проведенное исследование показало высокий стресс-протективный эффект пирацетама, превосходящий защитное действие диазепама.

Более подробно изучено влияние пирацетама (2600 мг в сутки) на модели экзаменационного стресса у 40 мужчин-добровольцев в двойном «слепом» исследовании в сравнении с фенибутом, диазепамом (соответственно 300 мг и 5 мг в сутки) и плацебо в работе С. С. Лосева и соавт. (1983).

По стресс-протективному действию препараты расположены по убыванию их эффективности в следующем порядке: пирацетам, диазепам, фенибут и плацебо.

Основным критерием оценки действия препаратов было их влияние на тревогу исходя из того, что уровень тревожности определял эмоциональную компоненту, лежащую в основе неблагоприятных

последствий эмоционального стресса. Анксиолитические свойства пирацетама были отмечены в первую очередь у лиц, склонных к ипохондрии, эмоциональной неустойчивости с элементами социальной дезадаптации. Высокие значения перцептивного внимания и оперативной памяти отмечены у лиц с высоким уровнем процессов торможения, а высокие показатели скорости мышления — у лиц с психастенической структурой, склонных к тревоге. Исходя из полученных данных авторы предлагают использовать пирацетам при ряде форм нервно-психической патологии, устойчивой к воздействию антидепрессантов и транквилизаторов, в виде дополнительной терапии.

По нашему мнению, эффект пирацетама в этих случаях связан со способностью препарата улучшать у нормального человека память и обучение, о чем еще в середине 70-х годов было сообщено В. Скондиа (1976) — одним из первых исследователей клинического действия пирацетама, показавшим возможность использования этого препарата при большинстве описанных выше состояний.

В последующих исследованиях была подтверждена высокая эффективность пирацетама при лечении тяжелых мнестических нарушений (В. М. Виноградов и соавт., 1982). Из 20 пациентов с тяжелыми мнестическими нарушениями в возрасте от 60 до 82 лет значительное и умеренное улучшение наступило у 14 человек, и отсутствие эффекта отмечено у 6.

Особое место занимает пирацетам как средство преодоления резистентности к психотропным препаратам и корректора побочных расстройств, возникающих при психофармакотерапии, о чем концептивно было сказано выше при оценке эффективности этого препарата у больных с эндогенными заболеваниями и затяжными депрессивными состояниями.

Г. Я. Авруцкий и соавт. (1976), применяя пирацетам у 103 больных шизофренией, МДП, психоорганическим синдромом, неврозами и болезнью Альцгеймера, отметили, что присоединение изучаемого препарата к проводимому лечению значительно повысило у всех больных эффективность психофармакотерапии, а при наличии резистентности к психотропным средствам способствовало ее преодолению.

Применение пирацетама в комплексной терапии больным психическими заболеваниями позволило выявить способность препарата предотвращать развитие нежелательных неврологических побочных экстрапирамидных явлений и купировать провоцируемую психофармакотерапией разнообразную симптоматику неэкстрапирамидного круга. Изучение действия пирацетама как корректора в двойных «слепых» исследованиях в сравнении с плацебо у 16 больных с поздней дискинезией вследствие длительного применения

нейролептиков (Annual Psychopharmacological Meeting, 1981) и 40 больных с психозами, побочное действие от приема нейролептиков у которых проявлялось в виде акатизии, тремора, мышечной ригидности и дискинезии (J. Kales et al., 1981, 1982) в условиях однократного внутривенного введения препарата, показало высокую активность этого лекарственного средства, определяемую по значительному уменьшению экстрапирамидных расстройств.

Г. Я. Авруцкий и соавт. (1976) при целенаправленном длительном применении пираретама для лечения осложнений психотропной терапии у 18 больных (у 5 больных — токсическая нейролептическая энцефалопатия, у 3 — проявления интоксикации антиконвульсантами и у 10 — хронические нейролептические гиперкинезы) установили следующее. Под влиянием пираретама, вводимого внутримышечно в дозе 3,0 г в сутки, проявления токсической энцефалопатии редуцировались в более короткие, чем обычно, сроки, состояние больных было менее тяжелым, и более быстрой редукации подвергались все патологические явления.

Синдром интоксикации антиконвульсантами (рвота, головокружение, атаксия, пирамидная симптоматика) купировался ко 2-му дню терапии парацетамом.

Хороший эффект был получен и при лечении больных с гиперкинезами нейролептического характера.

Г. П. Пантелеева и соавт. (1976), изучая пирацетам в качестве корректора побочных явлений и осложнений, вызванных терапией нейролептиками, антидепрессантами и транквилизаторами, использовали этот препарат как средство неотложной помощи пациентам, у которых побочные эффекты и осложнения развились в период лечения их психотропными препаратами (среди них: вегетативные кризы с профузным потом, тахикардией, тошнотой; лекарственные делириозные состояния; состояния спутанности с онирическим компонентом, дезориентировкой, хаотичным двигательным возбуждением; нейролептические экситомоторные кризы с двигательными гиперкинезами, возбуждением). При развитии этих явлений больным в порядке экстренной помощи вводили 3000 мг препарата внутримышечно, и через 1—2 суток, реже через несколько часов, наблюдали полную редукцию описанных осложнений.

В собственных исследованиях по применению пирацетама у 28 больных с нейролептическим синдромом, в структуре которого помимо экстрапирамидных нарушений наблюдали выраженные вегетативные и аффективные расстройства, установлено, что подострый экстрапирамидный синдром купировался полностью к 7—10 дню терапии при использовании пирацетама в дозе 3200—4000 мг в сутки. Это позволило повысить дозы антипсихотических средств для достижения терапевтически активного уровня в 2—3, а иногда в

4 раза. Предотвращение острого экстрапирамидного синдрома или его купирование достигалось путем внутривенного введения 3000 мг пирацетама (Г. М. Руденко и соавт., 1976; G. M. Rudenko et al., 1978, G. Depen, K. Eisele et al., 1985].

Расхождение в сроках улучшения состояния больных в наших исследованиях и наблюдениях Г. П. Пантелеевой и соавт. (1976), по всей вероятности, можно объяснить тем, что у изучаемой нами группы больных наряду с выраженностью экстрапирамидной симптоматики применение традиционной корригирующей терапии было безуспешным.

Применение пирацетама в качестве лечебного средства и своеобразного «протектора» (предотвращал повторное возникновение экстрапирамидных нарушений) при возникновении побочных эффектов в период проведения психофармакотерапии обусловлено не собственно антипаркинсоническим действием этого препарата, однако его введение в терапевтический комплекс позволяет в ряде случаев увеличить дозы психотропных препаратов и повысить общую эффективность лечения. Особенно важное значение имеет превентивное назначение пирацетама пациентам, которые в прошлом отличались плохой переносимостью нейролептиков, антидепрессантов и транквилизаторов. Использование пирацетама за 10—14 дней до назначения психофармакотерапии позволяло избежать побочных явлений и осложнений и довести дозировку психотропных средств до оптимального уровня.

Подобную функцию адаптогена пирацетам выполняет не только по отношению к психотропным препаратам, но и в случаях одномоментной отмены психофармакотерапии «синдрому отмены», которой предшествовало наращивание доз используемых препаратов до высокого уровня.

По данным А. И. Нисса и соавт. (1983), назначение пирацетама в дозе 3—5 г в сутки до планируемого обрыва терапии и в течение 7—10 последующих дней («терапия прикрытия») позволяет в большинстве случаев предотвратить нежелательные последствия «синдрома отмены» и проводить этот эффективный метод лечения у больных, имеющих патологию ЦНС.

В работе этих авторов также говорится о благоприятном действии пирацетама на обратную редукцию мнестических нарушений, возникающих после сеанса электросудорожной терапии. В этих случаях пирацетам применяют в дозе 1,2—2,4 г на протяжении 15—30 и более дней.

В ряде работ имеются указания на возможность использования пирацетама при эпилепсии в качестве дополнительной терапии в сочетании с противосудорожными средствами. Установлено, что при назначении пирацетама, как правило, в суточной дозе до 2,4 г, пре-

парат оказывает мягкий стимулирующий эффект. На фоне улучшения активности больных отмечается сглаживание свойственной им инертности и тугоподвижности мыслительных процессов, уменьшение астенических проявлений. В большей степени этот эффект выражен при так называемой симптоматической эпилепсии, в генезе которой, как известно, принимают участие различные экзогенно-органические факторы (А. И. Нисс и соавт., 1983).

Особое место занимают публикации о применении пирацетама в геронтопсихиатрии. Сводка данных зарубежных авторов представлена в табл. 29.

Уже в ранних исследованиях было показано благоприятное влияние пирацетама на остроту мышления престарелых, но здоровых лиц (В. Сконди, 1976). В последующих публикациях обзорного характера приведены результаты изучения пирацетама в геронтологической практике при лечении больных пожилого и старческого возраста с различными вариантами мозгового атеросклероза, остаточными явлениями мозгового инсульта, сосудистым паркинсонизмом и др. (Л. Ф. Рощина и соавт., 1981; Л. Ф. Рощина, 1984).

Выше уже говорилось об эффективности пирацетама у пожилых больных шизофренией, МДП, симптоматическими и органическими психозами, что имеет большое значение, поскольку патопластическая, а в ряде случаев и патогенетическая роль возрастного фактора зачастую отрицательно сказывается на эффективности проводимого лечения. Учитывая сказанное, целесообразно более подробно остановиться на возможности использования пирацетама при заболеваниях, связанных с инволюцией.

Основываясь на результатах благоприятного воздействия пирацетама на лиц инволюционного возраста, Т. Ташев с соавт. (1987) проводили изучение терапевтической активности пирамема у больных инволюционной депрессией в возрасте старше 45 лет. Пирамем в дозе до 2,4 г назначали 40 пациентам, принимавшим классические антидепрессанты. Эффективность проводимого комбинированного лечения оценивали в сравнении с контрольной группой (34 больных), получавшей только одни антидепрессанты. Группы пациентов были подобраны с учетом сопоставимости основных клинических факторов, влияющих на эффективность терапии.

Через 20 дней лечения в группе больных, получавших пирамем и антидепрессанты, улучшение было достигнуто в 52,5% случаев, в то время как у пациентов, не леченных пирамемом, — только в 29,41% случаев. Результаты лечения пациентов опытной и контрольной групп достоверно различаются ($p < 0,05$).

Эти наблюдения безусловно имеют большое значение, поскольку депрессия является распространенным психопатологическим состоянием в гериатрической популяции. Известно, что физиологи-

ческие изменения, обусловленные старением, влияют на метаболизм лекарств, что приводит к повышению их концентрации в плазме и пролонгированному эффекту. Соответственно это вызывает необходимость принимать лекарственные средства, в том числе и антидепрессанты, в дозах, ниже терапевтически активных (J. G. Bernstein, 1984). Использование пирацетама у больных инволюционного и старческого возраста определяет хорошую переносимость антидепрессантов у них в дозировках, терапевтически адекватных.

В ряде публикаций приводятся данные об эффективности лечения пирацетамом пациентов с органическими ослабляющими процессами позднего возраста, протекающими не в виде расстройств наиболее тяжелого регистра (психозы, деменции), а на уровне непсихотических расстройств с негрубыми проявлениями слабоумия (Р. Де Бук, 1976; П. Ж. Дельвейг и соавт., 1975; Й. Погады, 1976; А. И. Нисс, 1983; M. Koval et al., 1977; R. C. Smith et al., 1985; и др.).

Одной из наиболее интересных работ представляются наблюдения группы бельгийских ученых (П. Ж. Дельвейг и соавт., 1975), изучавших терапевтическую активность пирацетама в условиях двойного «слепого» исследования с плацебо в течение 6 недель у 54 больных старческим слабоумием. Были выделены 2 группы пациентов: с деменцией, протекающей на фоне нарушенных процессов самообслуживания (1-я группа), и деменцией с сохранившейся возможностью самообслуживания (2-я группа). Эффект применения 2,4 г пирацетама оценивали по шкалам Готтфриса и Петри.

Изменение психометрических данных свидетельствует о положительном динамизме при выполнении поставленных задач. В клинических наблюдениях это проявилось в изменении поведения больных с персоналом (улучшения взаимоотношения и понимания) и особенно в улучшении самообслуживания (способность умываться, одеваться и пр.). Наблюдаемые изменения были близки к статистическим данным.

Патогенетически обоснованным (см. гл. 1) представляется использование пирацетама при атрофических процессах пресенильного возраста (болезнь Альцгеймера), хотя на этот счет не все исследователи придерживаются одинакового мнения. Так, например, Г. Я. Авруцкий и соавт. (1976), А. И. Нисс и соавт. (1983) считают, что неэффективность использования пирацетама при болезни Альцгеймера, как и в случаях выраженной атеросклеротической и старческой деменции, может служить дополнительным критерием для дифференцирования атрофических и сосудистых ослабляющих процессов.

Тем не менее в ряде публикаций содержатся данные о терапевтической активности пирацетама, особенно в комбинации с гипо-

Пирацетам (ноотроп, UCB) при нарушениях мозговой деятельности в старости
(обобщение клинических работ зарубежных авторов)

Авторы, год издания	Вид (способ) изучения	Диагностические показатели (признаки)	Дозировка и длитель- ность при- менения через рот	Число и возраст пациентов	Результат
1	2	3	4	5	6
Eckmann P., 1976	ДС/плацебо	Депрессивно-параноидальная симптоматика	2,4—4,8 г в день в течение 4 недель	60, 50—60 легкие стационарные больные	* Благоприятное влияние на клиническую картину депрессивного состояния
Kretschmar J. H. Kretschmar C., 1976	ДС/плацебо	Тяжелый и средней тяжести цереброорганический психосиндром	2,4—4,8 г в день в течение 6 недель	256, в среднем 71,7 лет стационарные больные	* Очень хорошее влияние при утомляемости, на управляемость аффектов, при безразличии, улучшение восприятия, стойкости, концентрации внимания; хорошее влияние при раздражительности, повышенной моторной активности, при состоянии, когда требуется быстрота ориентации, создание общего впечатления
Mindus P. et al., 1976	ДСП/плацебо	Легкое, продолжительное ослабление умственной работоспособности	4,8 г в день в течение 4 недель	18, в среднем 56 лет, амбулаторные больные	* Улучшение клинической картины
Parrizius H. W., 1977	ДС/плацебо	Ослабление умственной работоспособности	4,8 г в день в течение 6 недель	60, в среднем 83,4 года, жители дома престарелых	* Четкое, выраженное улучшение при страхе и психосоматических нарушениях, позитивное влияние при головной боли, депрессивном ухудшении настроения, при аффективной лабильности, нарушениях внимания и памяти
Bente D. et al., 1978	Долго-временное	Геронто-психиатрические пациенты со снижением бодрости и повседневной деятельности	4,8 г в день в течение 8—13 месяцев	11, около 60 лет, стационарные больные	* Повышение коммуникабельности, улучшение (повышение) повседневной деятельности, облегчение когнитивных процессов, улучшение настроения, повышение заинтересованности, внимания, разговорчивости
Dorn M., 1978	ДСП/плацебо	Преждевременное церебральное ослабление умственной работоспособности	4,8 г в день в течение 4 недель	40 в среднем 53,8 лет, амбулаторные больные	* Четкое улучшение при головокружениях, нарушениях сна, внутренней тревоге, при депрессивном ухудшении настроения, преждевременной быстрой утомляемости, при нарушениях памяти, мышления, ухудшении концентрации внимания
Chouinard G. et al., 1981	ДС/плацебо	Измерение проявлений цереброорганического психосиндрома	2,4—4,8 г в день в течение 12 недель	60, 54—80 лет, госпитализированные психиатрические больные со сниженными способностями памяти	* Улучшение внимания, ориентации, социальных взаимоотношений
Lehmann H. E., 1981	ДСП/плацебо	Начинающийся цереброорганический психосиндром	4,8—9,6 г в день в течение 18 недель	29, 47—75 лет, амбулаторные больные	* Улучшение памяти, повышение бодрости (деятельности) и способности к обучению
Perez G. M., 1981	ДС/плацебо	Легкое ослабление умственной работоспособности	Сначала 4,8 г в день, затем 2,4 г в день в течение 4 недель	63, 60—87 лет, стационарные больные	Улучшение сознания, памяти, социальных взаимоотношений
Weibel L., 1981	ДС/плацебо	Хронические нарушения функций головного мозга	2,4 г в день в течение 8 недель	150, 50—92 года	* Повышение активности, психической стабильности, улучшение депрессивного настроения

Таблица 29

**Пирацетам (ноотроп, UCB) при нарушениях мозговой деятельности в старости
(обобщение клинических работ зарубежных авторов)**

Авторы, год издания	Вид (способ) изучения	Диагностические показатели (признаки)	Дозировка и длитель- ность при- менения через рот	Число и возраст пациентов	Результат
1	2	3	4	5	6
Eckmann F., 1976	ДС/плацебо	Депрессивно- параноидальная симптоматика	2,4—4,8 г в день в течение 4 недель	60, 50—60 легкие стационар- ные больные	* Благоприятное влияние на клиничес- кую картину депрессивного состояния
Kretschmar J. H. Kretschmar C., 1976	ДС/плацебо	Тяжелый и сред- ней тяжести цере- броорганический психосиндром	2,4—4,8 г в день в течение 6 недель	256, в среднем 71,7 лет стационар- ные больные	* Очень хорошее влияние при утом- ляемости, на управляемость аффектов, при безразличии, улучшение восприя- тия, стойкости, концентрации внима- ния; хорошее влияние при раздражи- тельности, повышенной моторной ак- тивности, при состоянии, когда требу- ется быстрота ориентации, создание общего впечатления
Mindus P. et al., 1976	ДСП/плацебо	Легкое, продолжи- тельное ослабле- ние умственной работоспособнос- ти	4,8 г в день в течение 4 недель	18, в среднем 56 лет, амбула- торные больные	* Улучшение клинической картины
Parrisiuz H. W., 1977	ДС/плацебо	Ослабление умственной работоспособности	4,8 г в день в течение 6 недель	60, в среднем 83,4 года, жители дома пре- старелых	* Четкое, выраженное улучшение при страхе и психосоматических наруше- ниях, позитивное влияние при голов- ной боли, депрессивном ухудшении настроения, при аффективной лабиль- ности, нарушениях внимания и памяти
Bente D. et al., 1978	Долго- временное	Геронто-психиат- рические пациен- ты со снижением бодрости и повсе- дневной деятель- ности	4,8 г в день в течение 8—13 ме- сяцев	11, около 60 лет, ста- ционарные больные	* Повышение коммуникабельности, улучшение (повышение) повседневной деятельности, облегчение когнитивных процессов, улучшение настроения, по- вышение заинтересованности, внима- ния, разговорчивости

		умственной работоспособности	в течение 6 недель	в среднем 83,4 года, жители дома престарелых	страхе и психосоматических нарушениях, позитивное влияние при головной боли, депрессивном ухудшении настроения, при аффективной лабильности, нарушениях внимания и памяти
Bente D. et al., 1978	Долгo-временное	Геронто-психиатрические пациенты со снижением бодрости и повседневной деятельности	4,8 г в день в течение 8—13 месяцев	11, около 60 лет, стационарные больные	* Повышение коммуникабельности, улучшение (повышение) повседневной деятельности, облегчение когнитивных процессов, улучшение настроения, повышение заинтересованности, внимания, разговорчивости
Dorn M., 1978	ДСП/плацебо	Преждевременное церебральное ослабление умственной работоспособности	4,8 г в день в течение 4 недель	40 в среднем 53,8 лет, амбулаторные больные	* Четкое улучшение при головокружениях, нарушениях сна, внутренней тревоге, при депрессивном ухудшении настроения, преждевременной быстрой утомляемости, при нарушениях памяти, мышления, ухудшении концентрации внимания
Chouinard G. et al., 1981	ДС/плацебо	Измерение проявлений цереброорганического психосиндрома	2,4—4,8 г в день в течение 12 недель	60, 54—80 лет, госпитализированные психиатрические больные со сниженными способностями памяти	* Улучшение внимания, ориентации, социальных взаимоотношений
Lehmann H. E., 1981	ДСП/плацебо	Начинающийся цереброорганический психосиндром	4,8—9,6 г в день в течение 18 недель	29, 47—75 лет, амбулаторные больные	* Улучшение памяти, повышение бодрости (деятельности) и способности к обучению
Perez G. M., 1981	ДС/плацебо	Легкое ослабление умственной работоспособности	Сначала 4,8 г в день, затем 2,4 г в день в течение 4 недель	63, 60—87 лет, стационарные больные	Улучшение сознания, памяти, социальных взаимоотношений
Weibel L., 1981	ДС/плацебо	Хронические нарушения функций головного мозга	2,4 г в день в течение 8 недель	150, 50—92 года	* Повышение активности, психической стабильности, улучшение депрессивного настроения

Авторы, год издания	Вид (способ) изучения	Диагностические показатели (признаки)	Дозировка и длитель- ность при- менения через рот	Число и возраст пациентов	Результат
1	2	3	4	5	6
Ott E., 1985	Расширен- ные испы- тания	Мультиинфаркт- ная деменция	9 г в день, в/в в тече- ние 22 дней	24, ■ среднем 64 года, стацио- нарные больные	Достоверное возрастание мозгового кровотока (Ксенон-метод), улучшение жизнедеятельности, повышение жиз- ненного тонуса, бодрости
Heiss W. D., 1987	Позитрон- но-эмисси- онная то- мография (ПЭТ)	Сенильная демен- ция по типу бо- лезни Альцгеймера	12 г в день в/в в тече- ние 14 дней	9, стационар- ные больные	Повышение обмена глюкозы (ПЭТ-до- казанное), улучшение клинического состояния и повышение жизненного то- нуса, бодрости
Herrmann W. M., Kern U., 1987	ДС/плацебо	Хронические на- рушения деятель- ности головного мозга	4,8 г в день в течение 3 месяцев	130, 66—85 лет, стационар- ные больные	* Улучшение у нуждающихся в помо- щи, улучшение симптоматики и работо- способности
Schmidt U. et al., 1987	ДС/плацебо	Снижение реакции и способности ори- ентироваться при автомобильных поездках	4,8 г в день в течение 6 недель	45 пробанды, в среднем 62 года	Улучшение способности ориентиро- ваться при автомобильных поездках

* В этих исследованиях в качестве решающих оценок результатов лечения принимались совместные (общие) суждения врачей и/или вспомогательного персонала. Оценки были всегда положительными в пользу пирацетама (ноотропа, UCB)
ДС — двойной слепой метод
ДСП — перекрестный двойной слепой метод

холестерин
болезни А
ция, по мн
говых хол
является
Альцгейме
тина была
изучения
лученными
но лецитин
Альцгейме
Использ
более эфф
менение то
чено соответ
Менее выра
чено в отн
функций. И
длительное
ное действ
болезни Ал
тина в бол
Пирацет
тике. Осно
различные
органически
талыми и
ческого, тра
других забо
По имев
ствие не тол
плод при и
соавт. (198
96 роженни
раскрываю
хотенная,
момента, т
пирацета
объя
тра
тери
рад
влия

холестеринемическими средствами (в частности, с лецитином) при болезни Альцгеймера (R. C. Smith et al., 1985). Подобная комбинация, по мнению R. C. Smith и соавт. (1985), усиливает функцию мозговых холинергических рецепторов, снижение активности которых является одним из патогенетических звеньев развития болезни Альцгеймера. Целесообразность использования пирацетама и лецитина была доказана при проведении длительного, многомесячного изучения комбинации этих препаратов в сравнении с данными, полученными при использовании лецитина и плацебо, а также отдельно лецитина и отдельно плацебо при деменции, вызванной болезнью Альцгеймера.

Использование 4,8 г пирацетама в сочетании с 35 г лецитина более эффективно нормализовывало нарушения памяти, чем применение только одного лецитина. Улучшение воспроизведения отмечено соответственно в 73% и 55% случаев по сравнению с плацебо. Менее выраженное улучшение комбинированного лечения отмечено в отношении других показателей памяти и познавательных функций. В целом проведенное исследование показало, что даже длительное лечение лецитином оказывает недостаточно эффективное действие на восстановление памяти у лиц с деменцией при болезни Альцгеймера, в то время как сочетание пирацетама и лецитина в большинстве случаев значительно более эффективно.

Пирацетам широко используют в детской психиатрической практике. Основными показаниями к назначению препарата являются различные психические нарушения у детей, в основе которых лежат органические заболевания ЦНС, обусловленные различными пренатальными и постнатальными вредностями инфекционного, токсического, травматического генеза, умственная недостаточность и ряд других заболеваний.

По имеющимся данным, препарат оказывает эффективное действие не только при его непосредственном приеме ребенком, но и на плод при использовании пирацетама роженицами. Е. J. Nuaman и соавт. (1983) сообщают об опыте использования пирацетама у 96 рожениц с признаками дистресса плода. К сожалению, авторы не раскрывают причину, вызвавшую состояние дистресса у плода (психогенная, травматическая и др.). Препарат вводили до 15 ампул с момента обнаружения дистресса плода и до завершения родов (дозы пирацетама указаны в ампулах). Большая дозировка пирацетама объяснима не только его низкой токсичностью, но и тем, что концентрация его в крови плода составляет только 50% от уровня его в материнской крови. Пирацетам, по сообщению исследователей, ускорял процесс родов и улучшал состояние новорожденных.

В работе К. Hagen (1977) приведены данные о благоприятном влиянии пирацетама на повышение успеваемости детей в школе: 12

детей и подростков в возрасте 8—18 лет в течение 5—16 недель принимали внутрь от 1600 до 2400 мг упомянутого препарата. У детей были выявлены различные заболевания и патологические состояния: последствия черепно-мозговых травм, микроорганическая дисфункция ЦНС, умственная отсталость, нарушение адаптации, тревожность, лабильность настроения, повышенная истощаемость, нарушение концентрации внимания, речевые нарушения, вегетативная лабильность, расстройства сна. На фоне приема препарата отмечено существенное повышение успеваемости детей (что было видно по получаемым отметкам), усвоения материала, устойчивости внимания, уровня побуждений, адаптации в коллективе, способности активизации пассивного запаса слов, стабилизации настроения. Как сообщает К. Hagen, эффект от приема пираретама продолжался достаточно долго: до 12 и более месяцев.

В Ленинградском научно-исследовательском психоневрологическом институте им. В. М. Бехтерева проводили изучение специально разработанной детской лекарственной формы пираретама (таблетки по 0,2 г) не только у детей с экзогенно-органическими, но и эндогенно-процессуальными заболеваниями. Препарат назначали 30 детям и подросткам в возрасте от 1,5 до 17 лет, страдающим эпилепсией, шизофренией, органическим заболеванием ЦНС, 13 детям — по поводу брадипсихии и 17 — в связи с отставанием умственного развития. Детям моложе 5 лет назначали по 0,6 г препарата в сутки, старше — до 1,8 г в сутки. Средняя продолжительность лечения составляла 6 недель.

Лучшие результаты были получены у детей с брадипсихией (значительное и умеренное улучшение у 10 детей, без эффекта — у 3), более слабый терапевтический эффект наблюдали при задержке умственного развития — 6 и 11 детей соответственно (Г. И. Абсава, 1983).

Об использовании пираретама в качестве средства расширения возможностей детской психиатрической практики по улучшению социальной адаптации больных шизофренией детей и подростков (НРБ) сообщают С. Стамболова и соавт. (1987). Клинико-психологическое исследование охватило 17 больных шизофренией подростков (13—17 лет) с приступообразным (10 человек) и непрерывным (7 человек) течением заболевания, получавшим в течение 5 и более месяцев депо-нейролептики (модикат и флуанксол). Ведущими в состоянии больных были астенические расстройства. Пираретом применяли курсами по 20 дней с 7-дневным перерывом между ними в дозах 1200—2400 мг в сутки. Состояние оценивали клинически и с использованием психологических оценочных методов.

После второго курса лечения у 16 детей (из 17) отмечено по-

ложительное
мнати, вниман
являющееся
но регистрир
способствовал
реабилитации

Заслужива
ствие пирарет
непосредствен
сфинктера (К
парата повыш
корковую дея
связей (Й. По
гогранность то
среди других
сложного кли

В качестве
(1976) и Й. П
достижения п
крепления у д
органической

В первом
эксперимента
разово вечеро
ного мочеиспу
чаев — менее
применяли у де

В исследов
ступало уже в
6 до 12 месяце
турия прекрат
тельное улуч
чаще 1 раза в

Эффективн
филактики но
ского генеза
155 детей
(J. Wocj

Боль
ственной
синдром
реброаст
психопат
Т. Трачи

16 недель
та. У детей
остояния
ская дис-
ации, тре-
мость, на-
вегетатив-
рата отме-
ило видно
ности вын-
особности
ения. Как
одолжался

положительное влияние пирамема на важные функции психики: памяти, внимания, сосредоточенности, способности заучивать. Появляющееся при этом субъективное ощущение бодрости и объективно регистрируемое увеличение работоспособности безусловно способствовало более целенаправленной медико-педагогической реабилитации больных и их социальной адаптации.

Заслуживает внимания положительное терапевтическое действие пирацетама на детей с энурезом, обусловленное не столько непосредственным воздействием этого препарата на функции сфинктера (Ю. Воцьян и соавт., 1976), сколько способностью препарата повышать контроль подкорковых областей, стимулировать корковую деятельность и формирование условно-рефлекторных связей (Й. Погады, 1976; А. И. Нисс, 1978, 1983). Подобная многогранность точек приложения пирацетама безусловно выделяет его среди других лекарственных средств, применяемых для лечения сложного клинического синдрома никтурии.

В качестве примера следует привести данные Ю. Воцьяна и соавт. (1976) и Й. Погады (1976), успешно применявших пирацетам для достижения положительного терапевтического эффекта и его закрепления у детей с ночным неудержанием мочи психогенной и органической этиологии.

В первом исследовании при использовании двойного «слепого» эксперимента установлено, что назначение 400 мг пирацетама разово вечером у 81% больных позволило снизить частоту ночного мочеиспускания более, чем на 50%, а в остальных 19% случаев — менее чем на 50%. Особо следует отметить, что пирацетам применяли у детей, резистентных к другим методам лечения энуреза.

В исследованиях второго автора показано, что улучшение наступало уже в первые дни приема пирацетама и продолжалось от 6 до 12 месяцев. Из 30 обследованных и леченных больных у 7 никтурия прекратилась полностью и у 14 детей было достигнуто значительное улучшение — ночное неудержание мочи отмечалось не чаще 1 раза в неделю.

Эффективность использования пирацетама для лечения и профилактики ночного неудержания мочи психогенного и органического генеза была подтверждена при применении этого средства у 155 детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет, страдающих никтурией (J. Wocjan et al., 1987).

Большое значение имеет применение пирацетама у детей с умственной недостаточностью и различными психопатологическими синдромами: снижение психической активности и торпидности, це-реброастеническим синдромом двигательной расторможенности, психопатоподобным и другими (И. Г. Авруцкая и соавт., 1976; Т. Трачинска и соавт., 1976; И. Г. Авруцкая, 1980; Л. А. Ермолина и

соавт., 1982; Г. И. Авсава, 1983; М. Х. Гонопольский и соавт., 1984; П. Кшонщик, 1987; Н. Traczynska-Kubin, 1978; и др.).

Формы интеллектуальной недостаточности представляют собой группы расстройств, создающие определенные трудности для клинической оценки из-за большой гетерогенности, клинического полиморфизма, наличия смешанных состояний, при которых наблюдается сочетание симптомов психического недоразвития и функциональных расстройств. Поэтому наибольший интерес представляют работы, определяющие соотношения между симптомами интеллектуального снижения у детей и фармакологической эффективностью пирacetамa.

В публикации Л. А. Ермолиной (1980) содержатся данные о лечении пирacetамом в сравнении с пантогамом и пиридитолом 200 детей (130 мальчиков и 70 девочек) в возрасте от 7 до 11 лет. У 60 человек диагностирована дебильность небольшой выраженности и у 140 — задержки психического развития органического происхождения. Дети получали пирacetам в суточной дозе 1200 мг (60 человек), пиридитол — 300 мг в сутки и пантогам — до 2000 мг в сутки (соответственно 100 и 40 детей). Лечение продолжалось 1,5—2 месяца.

У 8 человек (4% от общего числа детей), клиническое состояние которых определяли как олигофрению в стадии легкой дебильности с наличием вялости, пассивности, бедности интересов (торпидный характер олигофрении), констатировали отсутствие терапевтического эффекта.

Слабо выраженный эффект отмечен у 52 детей (26%), больных олигофренией в степени легкой дебильности, исходное состояние которых характеризовалось наличием черт стеничности и правильного поведения.

У 46 детей (23%) с задержкой психического развития, преимущественно с выраженной двигательной расторможенностью, отвлекаемостью и эмоциональной неустойчивостью, отмечался удовлетворительный терапевтический эффект.

Наиболее благоприятные результаты — выраженный терапевтический эффект — были получены у 94 детей (47%) с задержкой психического развития с цереброастеническими явлениями и астеноневротическими симптомами.

Несомненный интерес представляет динамика интеллектуальных расстройств в процессе лечения. Как правило, слабо выраженный терапевтический эффект наблюдали через 2 недели от начала терапии, удовлетворительный — через 4 недели и выраженный терапевтический эффект — через 5—6 недель.

Анализируя в сравнительном аспекте действие препаратов, Л. А. Ермолина считает, что пирacetам наиболее перспективно ис-

пользовать при интеллектуальной недостаточности с выраженными мнестическими расстройствами и слабостью внимания, а также, как и пиридитол, при расстройствах цереброастенического круга с астено-невротическими проявлениями.

Полученные данные об эффективности пирацетама в разных диагностических группах (задержки психического развития и олигофрения), определяемой исходным состоянием интеллектуальной недостаточности, безусловно имеют большое практическое значение.

В последующих клинико-психологических исследованиях (Л. А. Ермолина и соавт., 1982) было установлено, что наименее выраженный терапевтический эффект отмечался у детей, страдающих олигофренией. В основном отмечалось повышение психической активности, дети становились более коммуникабельными, адаптированными к жизни отделения, больше следили за собой, легче включались в жизнь коллектива, были живее, у них появлялись побуждения к игровой деятельности, формировались элементарные школьные навыки.

В ранее проведенном исследовании (Н. Traczuncka-Kubin, 1978) эффективности пирацетама, используемого в дозах 50 мг/кг в сутки, у 15 детей, страдающих олигофренией (торпидная форма), также было установлено, что улучшение психической активности сопровождается повышением концентрации внимания, интенсификации социальной и игровой активности, расширением интересов к окружающему. Достоверность данных определена по изменению поведения детей в школе и дома, улучшению их успеваемости, а также по динамике состояния, регистрируемого при помощи квантификационных методов.

Положительная терапевтическая динамика в процессе лечения пирацетамом была отмечена у детей нормального интеллекта с семейной или педагогической запущенностью или патохарактерологическим развитием личности; у детей с пограничной умственной отсталостью и задержками психического развития.

Интересные результаты приведены в работе И. Г. Авруцкой (1980), оценивающей пирацетам в сравнении с аминалоном, пантогамом и пиридитолом у 198 детей от 7 до 12 лет, распределявшихся по степени интеллектуальной недостаточности следующим образом: задержки психического развития — 105 человек, олигофрения в степени дебильности — 68 человек, пограничная умственная отсталость — 25 человек. Пирацетам, аминалон и пиридитол применяли соответственно в суточных дозах — 1600, 1000—2000 и 150—300 мг.

В группе больных с низкой психической активностью изучаемые препараты по силе действия располагались следующим образом (от сильного к слабому): аминалон, пиридитол, пантогам, пираце-

там. За исключением больных с пограничной умственной отсталостью и олигофренией в степени дебильности усиление психической активности шло параллельно с улучшением интеллектуальной деятельности.

У детей с синдромом двигательной расторможенности наиболее эффективным оказался пирацетам, дающий мягкий стимулирующий эффект, без усиления расторможенности. По эффективности к пирацетаму приближается пантогам. Пиридитол и аминалон вызывали резкое усиление гиперактивности у детей.

Пирацетам и пантогам также оказались наиболее терапевтически активными средствами для лечения детей с нарушениями поведения психопатоподобного характера. Нейрометаболические препараты в этих случаях применяли после предварительной коррекции состояния нейролептиками.

Использование пиридитола и аминалона, так же как и у детей предшествующей группы, оказалось практически неэффективным.

Различия в эффективности всех изучаемых препаратов у детей с цереброастеническим синдромом не было выявлено.

По наблюдениям И. Г. Авруцкой, применение нейрометаболических препаратов проявлялось прежде всего в динамике сопутствующих психопатологических синдромов. У больных с задержкой психического развития такое лечение положительно влияло на познавательную деятельность, тогда как при пограничной умственной отсталости и олигофрении в степени дебильности улучшения собственно познавательной деятельности не наступало, а положительный эффект был связан с редукцией сопутствующей психопатологической симптоматики.

Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о возможности широкого использования пирацетама при хроническом алкоголизме. Еще в 1976 году Н. Н. Иванец и соавт. определили возможности эффективного применения этого препарата при лечении больных алкоголизмом: для купирования абстинентных расстройств, для лечения алкогольных психозов, с целью воздействия на некоторые психические расстройства, проявляющиеся вне абстиненции и психозов.

Особенность действия пирацетама на отдельные симптомы алкогольного абстинентного состояния была установлена в работе Н. Н. Иванца и соавт. (1976): при назначении препарата короткими курсами (5—7 дней) в суточной дозе от 2000 до 2800 мг одновременно с дезинтоксикационным лечением.

Как следует из данных табл. 30, наиболее отчетливым было положительное влияние пирацетама на такие симптомы, как тяжесть в голове, чувство разбитости, чувство апатии. Влияние на большинство других соматических и психопатологических проявлений

Наименование симптома
Чувство разбитости
Потливость
Тремор
Головная боль
Тяжесть в голове
Отсутствие аппетита
Головокружение
Озноб
Повышение АД
Истощаемость
Влечение к алкоголю
Раздражительность
Расстройства настроения психогенного характера
Чувство тревоги
Чувство апатии
Нарушение сна
Прочие
абстиненции было
на влечение к алко
случаи выраженного
J. Gerdjikov и со
цетамом (до 2 г пар
ным абстинентным
лись под влиянием пи
ния сна, в несколько
динации, чувство вн
результаты лечения п
ческим (26 человек)
отличие от алкогол
(через 2 недели) 100
синдрома.
О целесообразности
купирования алко
в публикациях
J. Kabes (1985)
парата (до 600
зинтоксикацион
ческий статус
Особый ин
ференцирован
ности, исследов

Таблица 30

Наименование симптома	Эффект терапии			Всего больных
	отсутствие	умеренный	выраженный	
Чувство разбитости	—	13	8	19
Потливость	—	15	2	17
Тремор	—	15	1	16
Головная боль	1	11	2	14
Тяжесть в голове	—	6	7	13
Отсутствие аппетита	—	6	3	9
Головокружение	1	8	—	9
Озноб	—	6	—	6
Повышение АД	—	4	2	6
Иstoщаемость	—	13	4	17
Влечение к алкоголю	4	8	4	16
Раздражительность	2	9	1	12
Расстройства настроения психогенного характера	—	9	2	11
Чувство тревоги	—	7	3	10
Чувство апатии	—	1	7	8
Нарушение сна	2	2	3	7
Прочие	1	13	8	22

абстиненции было расценено как умеренный эффект. По действию на влечение к алкоголю и расстройства сна были отмечены как случаи выраженного улучшения, так и полного отсутствия эффекта.

J. Gerdjikov и соавт. (1977) публикуют данные о лечении пирacetамом (до 2 г парентерально, ежедневно) 34 больных с алкогольным абстинентным синдромом. Наиболее интенсивно редуцировались под влиянием пирacetама вегетативные расстройства и нарушения сна, в несколько меньшей степени — астения, нарушение координации, чувство внутреннего напряжения. Авторы сопоставляют результаты лечения пирacetамом больных с алкогольным и наркотическим (26 человек) абстинентными синдромами. При наркомании и отличие от алкоголизма применение пирacetама не обеспечило (через 2 недели) 100% купирования наркотического абстинентного синдрома.

О целесообразности использования пирacetама для ускорения купирования алкогольного абстинентного синдрома сообщается в публикациях M. Koval (1977), J. Reynaert (1978) и V. Scandia, J. Kabes (1985), отмечающих, что ежедневное введение этого препарата (до 6000 мг внутривенно) и дополнение и проводимой дезинтоксикационной терапии уже на 2-й день повышает энергетический статус больных.

Особый интерес представляют публикации, посвященные дифференцированному применению ноотропов при алкоголизме, в частности, исследование Н. Н. Иванца и соавт. (1982), выявивших зави-

симось эффективности пираретама от клинических особенностей. Авторы оценивали особенность терапевтической активности пираретама у больных 3 групп, среди которых у пациентов 1-й и 2-й групп были отмечены выраженные аффективные расстройства, незначительно проявлявшиеся у больных 3-й группы. Генез аффективных расстройств у больных первых двух групп был различен. В первой группе при алкоголизме средней тяжести (в большинстве случаев II стадия) аффективные расстройства имелись еще в преморбидном периоде и лишь усиливались в процессе течения алкоголизма. Во второй группе при алкоголизме более выраженной тяжести (переходная от II к III стадии и III стадия алкоголизма) аффективные расстройства, отсутствующие в преморбидном периоде, появлялись лишь на отдаленных этапах течения алкоголизма.

При лечении больных 1-й группы применение пираретама оказалось целесообразным только в качестве дополнительного средства, особенно в случаях выраженных абстинентных состояний и при наличии различных истощающих факторов, соматогений, последствий травм головного мозга и т. д. При купировании алкогольного абстинентного синдрома изучаемый препарат, как считают авторы исследования, не имеет заметных преимуществ перед дезинтоксикационными средствами.

В процессе исследования была выявлена эффективность пираретама у больных 2-й группы, которая однако не превышала терапевтическую активность некоторых наиболее действенных средств купирования абстинентных состояний — хлорметилазол, седуксен и другие. Тем не менее авторы считают возможным говорить об «особых преимуществах» пираретама у этой группы больных.

По мнению исследователей, назначение ноотропов, в частности пираретама, больным 3-й группы является вспомогательным методом, эффективным только при наличии неблагоприятных соматогенных влияний.

Исследования Г. М. Руденко и соавт. (1976) полностью согласуются с данными, приведенными выше. Одновременно на основании имеющихся материалов можно утверждать о возможности купирования абстинентных состояний в течение 2—3 дней при использовании пираретама парентерально в дозах до 3500 мг (см. табл. 31).

Эффективность пираретама в качестве средства лечения алкогольного абстинентного состояния подтверждена также в работах ряда исследователей (Т. А. Дружинина и соавт., 1976; V. Scandia, 1978; и др.).

Практически все публикации о применении пираретама при лечении алкогольных делириев содержат рекомендации исследователей о необходимости использования указанного средства в комбинации с дезинтоксикационными и общеукрепляющими препаратами.

при к	Всего больных
	35
	++
	++
	+
	0

ратами и в зави
психофармакотер
установлено, что
5000—6000 мг в
сокращало сроки
ческих осложнений
далось повышенн
ного делирия (Г.

Особый интер
пользования пирар
алкогольного дел

Р. А. Андреси
цетам для лечени

с выраженными не
неску, хоботковы
точности, началь

соматическими ра
ности, кишечная
диуреза) в форме

а также при налич
ние, сопор, комато

раствор пирарета
3—5 дней

переходо
ние 10—
с астен
нутый К
дром. Л
острой

В исс
внутри

Таблица 31

**Эффективность пирацетама
при купировании алкогольного абстинентного синдрома**

Всего больных	Эффективность терапии			
	+++	++	+	0
35	18	12	5	—

+++ полный выход;
 ++ значительное улучшение состояния;
 + незначительное улучшение состояния;
 0 без эффекта

ратами и в зависимости от состояния больного — присоединения психофармакотерапии. В проведенных нами наблюдениях было установлено, что парентеральное применение пирацетама в дозах 5000—6000 мг в комплексе терапевтических мероприятий резко сокращало сроки лечения, уменьшало количество и сроки соматических осложнений, улучшало общее состояние больных (не наблюдалось повышенной вялости, утомляемости) при лечении алкогольного делирия (Г. М. Руденко и соавт., 1976).

Особый интерес представляет возможность эффективного использования пирацетама при лечении больных с тяжелыми формами алкогольного делирия и алкогольных энцефалопатий.

Р. А. Андресиня и соавт. (1983) успешно использовали пирацетам для лечения тяжелых алкогольных делириев, протекающих с выраженными неврологическими расстройствами (симптом Мари-неску, хоботковый симптом, явления экстрапирамидной недостаточности, начальных признаков набухания головного мозга) и соматическими расстройствами (сердечно-сосудистая недостаточность, кишечная атония, атония мочевого пузыря с нарушением диуреза) в форме профессионального и мусситирующего делириев, а также при наличии более глубокого нарушения сознания (оглушение, сопор, коматозные включения). Исследователи вводили 20%-й раствор пирацетама внутривенно в суточной дозе 4,0—6,0 г в течение 3—5 дней на фоне дезинтоксикационной терапии с последующим переходом на пероральный прием препарата по 2,4 г в сутки в течение 10—14 дней. Из 18 больных у 7 отмечен выход в ремиссию с астенией, у 3 больных состояние констатировали как неразвернутый Корсаковский синдром и у 5 — как психоорганический синдром. Летальный исход — у 3 больных с крайне тяжелыми формами острой алкогольной энцефалопатии.

В исследованиях других авторов применение 6000 мг пирацетама внутримышечно в сутки в течение 37 дней обусловило значитель-

ное улучшение состояния при лечении алкогольной токсической энцефалопатии (болезнь Гайе-Вернике) с последующей редукцией наблюдавшегося после использования пирацетама Корсаковского синдрома.

Возможность эффективного использования пирацетама при предделириозном состоянии и алкогольном делирии описана в работах ряда советских и зарубежных исследователей (J. Gerdjikov et al., 1977; J. Reynaert, 1978; V. Scandia, 1978; G. M. Rudenko et al., 1978; и др.).

Не останавливаясь на особенностях патогенетического и терапевтического действия пирацетама у этой группы больных, следует согласиться с мнением J. Gerdjikov и соавт. (1977), считающих, что одним из механизмов действия этого препарата является антитоксический эффект.

Польский исследователь П. Кшонщик (1987) считает, что при лечении воздержания и при ресоциализации больных алкоголизмом обязательно назначение пирацетама в дозах 4—12 г в сутки. В этом случае, по мнению автора, применение пирацетама облегчает индивидуальный контакт с больным, ускоряет адаптивные процессы или восстанавливает интеллектуальную способность, облегчает учебу и закрепляет в памяти уже ранее приобретенное.

А. М. Красильников и соавт. (1982) полагают, что эффективное использование пирацетама обусловлено в основном его благоприятным воздействием на астенические и неврозоподобные состояния со снижением активности, повышенной утомляемостью, вялостью, нарушением концентрации внимания и др., наблюдающимися после купирования алкогольного абстинентного синдрома и в состоянии ремиссии. Авторы установили, что препарат по эффективности превосходит аминалон и не уступает пиридиголу. В ряде случаев при наличии в клинической картине состояния выраженной раздражительности, тревоги, чувства внутреннего напряжения отмечено обострение аффективных расстройств, а также нарушение сна.

Особенно детально показана возможность использования пирацетама с целью стабилизации ремиссии и ликвидации таких симптомов, как истощаемость, чувство апатии, тревоги, расстройства, настроения психогенного характера, общее снижение активности, интеллектуально-мнестических расстройств (Н. Н. Иванец и соавт., 1976, 1982).

Как видно из таблицы 32 (Н. Н. Иванец и соавт., 1982), пирацетам вне абстиненции эффективен, если в структуре состояния имеются истощаемость, чувство апатии и тревоги, расстройство настроения психогенного характера, общее снижение активности. Менее заметны положительные результаты в отношении раздражительности и патологического влечения к алкоголю.

при ра
Симптом
Влечение к алкоголю
Общее снижение активности
Некритичное отношение
Эмоциональное огрубение
Эгоцентризм
Снижение памяти
Прочие

По мнению исследователей, при использовании пирацетама в дозах 1600—2800 мг в сутки

На 8-м Всесоюзном съезде психиатров (Москва, 1982) были представлены интересные данные о применении пирацетама (по 1600 мг 3 раза в день) при алкогольном абстинентном синдроме. Ноотропы не только смягчали микроорганизм, а также улучшали

Показанием для применения пирацетама являются и состояния настроения в виде снижения активности, истощаемости, происхождения болезни, истощаемости подросткам с интеллектуальными нарушениями, обычно в течение всего дня, а также в качестве

Таблица 32

**Эффективность пирацетама
при различных психопатологических проявлениях
вне абстиненции (число больных)**

Симптомы	Эффект терапии			Всего больных
	отсутствие	умеренный	выражен- ный	
Влечение к алкоголю	3	3	2	8
Общее снижение активности	—	—	7	7
Некритичное отношение к себе	1	3	2	6
Эмоциональное огрубение	2	2	—	4
Эгоцентризм	—	3	1	4
Снижение памяти	—	1	2	3
Прочие	—	1	4	5

По мнению исследователей, наиболее эффективным является использование пирацетама в виде курсов по 2—3 месяца в суточных дозах 1600—2800 мг (Н. Н. Иванец и соавт., 1982).

На 8-м Всесоюзном съезде невропатологов, психиатров и наркологов (Москва, 1988) А. Н. Кривенков и Р. Н. Караев привели интересные данные о применении ноотропов (пирацетам 2—2,4 г в день, глутаминовая кислота 2—2,5 г в день, энцефабол по 100 мг 2 раза в день) при алкоголизме и преклинических состояниях у подростков. Ноотропы назначались для устранения метаболических и смягчения микроорганических изменений ЦНС, быстро проявляющихся у подростков при систематическом злоупотреблении алкоголем, а также улучшения интеллектуальных функций.

Показанием для применения этой группы лекарственных препаратов являлись в часто встречающиеся у подростков расстройства настроения в виде субдепрессивного аффекта на фоне общего снижения активности, повышения психической и физической утомляемости, истощаемости. Подросткам, у которых формирование болезни происходило на резидуально-органическом фоне, а также подросткам с интеллектуальной недостаточностью ноотропы назначались в больших дозах. Эти вещества применялись длительно, обычно в течение всего периода стационарного лечения (1,5—2 месяца), а также в качестве поддерживающей терапии на протяжении еще 1—2 месяцев после выписки. В случаях, когда ноотропы, являющиеся стимуляторами обменных процессов в ЦНС, вызывали гиперактивность больных, дозы веществ уменьшались или подключался препарат мягкого седативного действия (сонапакс, хлорпро-тиксен) в небольших дозах, что позволяло нивелировать побочное действие указанных лекарственных средств.

Исходя из особенностей патогенетического действия пирацетама (см. гл. I), в частности, его вазоактивного и метаболического эффекта, интересными для организации адекватного лечения этим препаратом больных алкоголизмом представляются наблюдения болгарских исследователей, показавших при применении ЭЭГ и РЭГ исследований отсутствие влияния пирацетама на гемодинамику и биоэлектрическую активность мозга у пациентов, одновременно потребляющих алкоголь и курящих табак (Т. Васильева и соавт., 1983). На основании полученных данных можно предполагать, что терапевтическая активность пирацетама возрастет при исключении токсического влияния от табакокурения, хотя прямых исследований, подтверждающих это предположение, в литературе не было обнаружено.

Пиридитол (энцефабол) воспроизведен во Всесоюзном НПО «Витамины».

Отечественные работы, отражающие различные стороны применения пиридитола в медицинской практике, свидетельствуют о терапевтической активности этого препарата у пациентов с нервно-психическими заболеваниями. Так, например, в первых публикациях, обобщающих результаты изучения пиридитола в нашей стране, уже в самих названиях работ заложена оценка препарата, позволяющая его отнести к определенной группе лекарственных средств (психотропные препараты): «Пиридитол — препарат метаболической терапии для нервно-психиатрической практики» (М. А. Ковлер и соавт., 1980) и «Пиридитол — новый отечественный психофармакологический препарат» (М. А. Ковлер и соавт., 1981).

В указанных выше публикациях оценка спектра психотропной активности пиридитола основана на результатах лечения этим препаратом 529 больных. По мнению авторов, активность пиридитола в клинической практике определяется в основном его способностью оказывать отчетливое стимулирующее действие одновременно с легким антидепрессивным и седативным эффектом (на наш взгляд, представляется сомнительным наличие у одного препарата двух полярных, отчасти взаимоисключающих друг друга свойств — стимулирующего и седативного).

М. А. Ковлер и соавт. делают вывод о возможности широкого использования пиридитола при лечении психических больных. По их мнению, изучаемый препарат наиболее эффективен при различного рода астенических состояниях и депрессиях. Последнему показателю — депрессии — отводится наиболее значительное место в публикациях. Пиридитол эффективен при неглубоких депрессивных расстройствах (адинамической и заторможенной депрессиях), в том числе труднокурабельных и полностью резистентных к психотропной терапии состояниях. Наиболее быстрый и стабильный

эффект пиридитола
ЦНС (сосудистый)
возможности эффекта
МДП и шизофренических
неврозоподобных состояний
Наряду с этим
сведения об эффективности
сталоности у детей
мов.

Материалы ГИИ
применении пиридитола
чаемый препарат
ниях страны. Кроме
и соавт., необходимы
использования пиридитола
ного абстинентного синдрома
денция рецидивов.

Существующие
работы и полнота
ности спектра психотропного
его эффективности
патологических состояний
няемых доз и т.д.

Поэтому закончен
тического анализа
пиридитола в клинике

Наиболее частыми
ных и реактивных
гической принадлежности
маниакально-депрессивного
ническим заболеванием
депрессией (Г. Я. Дубинин,
1981; Э. Б. Дубинин,
1981; Н. М. Михеев,
Г. П. Пантелеев).

Основные исследования
пиридитола при различных
К их числу принадлежат
назначавших пиридитол
(10 человек), МДП
сосудистого и трахеального
(15 человек). При этом
лом в 64% случаев
ных — значительный

эффект пиридитола был отмечен при органических заболеваниях ЦНС (сосудистого генеза). Кроме этого, авторы сообщают о возможности эффективного использования пиридитола у больных МДП и шизофренией для лечения не только депрессивных, но и неврозоподобных расстройств.

Наряду с этим упомянутые литературные источники содержат сведения об эффективности лечения пиридитолом умственной отсталости у детей психоорганического и нейрорептического синдромов.

Материалы Г. М. Руденко (1981) посвящены наблюдениям о применении пиридитола более чем у 800 больных, получавших изучаемый препарат во время его испытаний в 12 клинических учреждениях страны. Кроме данных, уже описанных в обзоре М. А. Ковлер и соавт., необходимо указать на возможность эффективного использования пиридитола в наркологии как при лечении алкогольного абстинентного синдрома, так и в ремиссиях с целью предупреждения рецидивов.

Существующие обзоры носят характер краткой конспективной работы и полностью не раскрывают практически значимые особенности спектра психотропной активности пиридитола, зависимость его эффективности от нозологии, синдромов, выраженности психопатологических расстройств, тяжести состояния, уровня применяемых доз и т. д.

Поэтому закономерно возникает необходимость проведения критического анализа имеющихся литературных данных о применении пиридитола в клинике.

Наиболее часто пиридитол использовали при лечении эндогенных и реактивных депрессивных состояний различной нозологической принадлежности, в том числе у больных шизофренией, маниакально-депрессивным психозом (МДП), циклотимией, органическим заболеванием ЦНС, невротами, психопатией, реактивной депрессией (Г. Я. Авруцкий и соавт., 1979; М. В. Виноградов и соавт., 1981; Э. Б. Дубницкая и соавт., 1981; Д. М. Менделевич и соавт., 1981; Н. М. Михайлова и соавт., 1981; А. П. Музыченко, 1981; Г. П. Пантелеева и соавт., 1981; М. Я. Цуцельковская, 1982). Специальные исследования по сравнительной оценке эффективности пиридитола при разных заболеваниях встречаются крайне редко. К их числу принадлежит работа Д. М. Менделевича и соавт. (1981), назначавших пиридитол депрессивным больным шизофренией (10 человек), МДП (6 человек), органическим заболеванием ЦНС сосудистого и травматического генеза (24 человека) и невротами (15 человек). При оценке общей эффективности терапии пиридитолом в 64% случаев отмечали улучшения (в том числе у 20% больных — значительное улучшение). Наилучшие результаты получены

у больных с экзогенно-органическими заболеваниями головного мозга, ■ также у больных невротизмами. В этих группах больных эффективность терапии превышала 70%. У больных с эндогенными депрессиями в рамках шизофрении и МДП эффективность терапии пиридитолом была низкой — менее 40%, а улучшение состояния больных было лишь частичным. Полученные данные исходя из особенностей влияния пиридитола на метаболизм ткани головного мозга представляются достаточно обоснованными.

Наряду с этим в литературе приводятся данные о высоком терапевтическом эффекте пиридитола у больных с депрессиями эндогенного круга. Так, например, Н. М. Михайлова ■ соавт. (1981) применяли пиридитол при лечении депрессивных состояний у 140 больных, среди которых только у 10 человек диагностировали органическое заболевание ЦНС сосудистого генеза, а остальным 130 больным был поставлен диагноз: циклотимия, МДП, шизофрения. При наличии подавляющего большинства пациентов с эндогенными депрессивными расстройствами выявлен высокий терапевтический эффект пиридитола: значительное улучшение и полная редукция депрессивных расстройств у 62 больных (44,3% случаев), незначительное улучшение — у 48 больных (34,3% случаев). Положительный эффект препарата обнаружен, таким образом, у 110 больных (78,6% случаев).

Ряд других литературных данных также свидетельствует о высокой терапевтической активности пиридитола у больных с эндогенными депрессиями (Г. Я. Авруцкий и соавт., 1979; А. А. Северный и соавт., 1981). Аналогичные результаты были получены ■ наших собственных наблюдениях (А. П. Музыченко, 1981).

Результаты применения пиридитола при невротических (неврозоподобных) расстройствах у больных шизофренией и экзогенно-органическими заболеваниями, как и в случае использования этого средства при депрессиях, свидетельствуют об отсутствии различия в действии препарата у больных с разными болезнями.

Ш. А. Гамкрелидзе ■ соавт. (1981) считают на основании наблюдения за 20 больными шизофренией, принимавшими пиридитол, возможным рекомендовать его в качестве лечебного средства в период становления ремиссии приступообразной шизофрении для редуцирования остаточной неврозоподобной симптоматики и некоторых признаков дефицитарного характера.

М. В. Коркина ■ соавт. (1982) изучали терапевтическое действие пиридитола у 75 больных с неврозоподобными ■ умеренно выраженными интеллектуально-мнестическими расстройствами при сосудистых заболеваниях головного мозга (гипертоническая болезнь I стадии, церебральный атеросклероз, состояние после динамического нарушения мозгового кровообращения), с астеническими

состояниями, возникающими при различных длительных соматических заболеваниях и у больных нервной анорексией с физическим истощением. После применения пиридитола в течение курса лечения (30—45 дней) в дозах от 300 до 600 мг в сутки у больных купировались головные боли, улучшалась память, повышалась работоспособность и аппетит, стабилизировались эмоциональные реакции, корригировался сон и исчезали астенические проявления.

Таким образом, как следует из существующих публикаций, пиридитол является препаратом высокоэффективным при широком круге заболеваний.

Наиболее отчетливо особенности психотропного эффекта выступают при синдромальном анализе терапевтической активности изучаемого препарата.

По данным большинства исследователей, пиридитол наиболее эффективен при депрессиях с преимущественно анэргическими расстройствами — астено-депрессивное состояние, адинамическая и заторможенная депрессия и другими (Э. Б. Дубницкая и соавт., 1981; Д. М. Менделевич и соавт., 1981; Н. М. Михайлова и соавт., 1981; М. Я. Цуцельковская и соавт., 1982).

Н. М. Михайлова и соавт. (1981), в частности, показали, что при депрессиях анэргической структуры выявляется наибольшая эффективность пиридитола — 89% положительных случаев. При этом авторы сообщают о незначительном различии в эффективности лечения больных с «чистыми» адинамическими депрессиями (93% случаев улучшения) и депрессивными расстройствами, где наряду с явлениями анэргии был отчетливо выражен собственно тимический компонент (депрессивный аффект с признаками витальности, депрессивными идеями и т. п.) — 83% случаев заметного улучшения.

Противоположного мнения на этот счет придерживаются А. А. Северный и соавт. (1981), считающие, что наиболее значительный эффект был выявлен у больных с астеноподобной симптоматикой в тех случаях, где она выступала в «чистом» виде. Там же, где астеноподобные расстройства сочетались с более или менее выраженными собственно тимическими проявлениями, препарат показал несколько меньшую активность, причем преобладали случаи с незначительным улучшением.

По нашему мнению, дискуссия о большей или меньшей эффективности пиридитола у больных с неглубокими депрессивными состояниями в зависимости от «чистоты» или «сложности» синдрома представляется необоснованной, поскольку астено-депрессивные состояния, адинамические субдепрессии и субдепрессии циклотимического типа характеризуются большим полиморфизмом симптоматики с относительно слабой выраженностью симптомов понижен-

ного настроения и обилием вегетативных, соматических и неврологических расстройств.

Поэтому целесообразно согласиться с мнением Э. Б. Дубницкой и соавт. (1981), которые на основании изучения пиридитола у 155 депрессивных больных в амбулаторных условиях считают, что этот препарат предпочтителен при терапии широкого круга неглубоких (циклотимического уровня) депрессивных состояний, отличительной особенностью которых является сложность синдромальной структуры — сочетание астенических проявлений с тревожными опасениями, фобиями, конверсионной и психотической симптоматикой, явлениями небредовой ипохондрии.

В проведенных нами сравнительных испытаниях пиридитола у депрессивных больных с астено-динамическими расстройствами и значительно представленной сомато-вегетативной симптоматикой, характерной для депрессивных проявлений, было установлено, что в группе больных, получавших этот препарат в сочетании с антидепрессантами, положительные результаты были получены в 73,3% случаев, и в 26,7% случаев терапия была неэффективной. При лечении одними антидепрессантами гомогенной группы больных число положительных и отрицательных случаев терапии было соответственно 63,3% и 36,7%.

Нарастание выраженности собственно тимопатических расстройств до появления «чувства витальности» безусловно свидетельствует не только об изменении синдромальной структуры депрессии, но и об утяжелении (углублении) состояния. Таким образом, отсутствие эффективности пиридитола «при глубоких депрессиях с преобладанием аффективного, идеаторного и двигательного торможения» (Э. Б. Дубницкая и соавт., 1981), «при тяжелых депрессивных состояниях» (А. А. Северный и соавт., 1981), невыраженная эффективность препарата «при тяжелых психотических депрессиях — депрессивно-бредовых состояниях» (Н. М. Михайлова и соавт., 1981) обуславливают целесообразность его использования при неглубоких депрессиях и депрессивных расстройствах средней тяжести.

Время наступления эффекта пиридитола по-разному оценивается в отдельных работах.

В собственных исследованиях установлено, что эффект препарата проявляется уже в первые 2—3 дня лечения и выражается прежде всего в ослаблении адинамической и астенической симптоматики (А. П. Музыченко, 1981). Н. М. Михайлова и соавт. (1981), Г. П. Пантелеева и соавт. (1981), М. Я. Цуцельковская и соавт. (1982) пришли к выводу, что действие пиридитола проявляется, как правило, в первую неделю терапии и выражается в заметной активации больных. К их мнению присоединяются А. А. Северный и

соавт. (1981), удлиняющие до первой-второй недели лечения время начала проявления психотропной активности пиридитола.

Данные о характере редукции отдельных психопатологических расстройств (или групп симптомов) идентичны ■ публикациях Н. М. Михайловой с соавт. (1981), А. А. Северного с соавт. (1981), М. Я. Цуцульковской с соавт. (1982) ■ наших наблюдениях (А. П. Музыченко, 1981). Действие пиридитола проявляется преимущественно в уменьшении выраженности астено-адинамических расстройств (увеличивается активизация больных, их мимика, моторика, отмечается усиление побуждений ■ желаний) — энергизирующий эффект. Вслед за этим больные начинают отмечать значительное улучшение умственной работоспособности, повышение концентрации внимания, собранности мышления, восприятия прочитанного материала, решения учебных и производственных вопросов — ноотропное действие. Несколько позднее пациенты отмечали улучшение настроения, исчезновение пессимистических мыслей, уменьшение угрюмости, подавленности, исчезновение суточных колебаний настроения — антидепрессивный эффект.

Особо следует подчеркнуть, что эффект пиридитола у депрессивных больных наступал только ■ случае сочетания этого препарата с антидепрессантами. Поэтому пиридитол, несмотря на выраженную терапевтическую активность при депрессиях, нельзя рассматривать как тимоаналептическое средство, ■ только как ноотропный препарат, который оптимизирует лечение этой группы больных благодаря усилению действия собственно антидепрессивных лекарственных веществ — потенцирование эффекта антидепрессантов (Д. М. Менделевич и соавт., 1981; А. А. Северный и соавт., 1981), а также за счет предупреждения или уменьшения побочных эффектов, возникающих при лечении антидепрессантами (Г. Я. Авруцкий и соавт., 1979; А. П. Музыченко, 1981 — собственные наблюдения).

В ряде работ приведены результаты сравнительного изучения пиридитола и других препаратов с ноотропным действием у депрессивных больных (Г. Я. Авруцкий и соавт., 1979; Г. П. Пантелеева и соавт., 1981; А. А. Северный ■ соавт., 1981; М. Я. Цуцульковская и соавт., 1982). По мнению Г. Я. Авруцкого и соавт. (1979), пиридитол у депрессивных больных превосходит по эффективности пирацетам и пантогам. Авторы объясняют это тем, что пиридитол является производным пиридоксина, который обладает известными антидепрессивными свойствами, обусловленными его способностью оказывать нормализующее влияние на нарушенный при депрессиях обмен катехоламинов. Другие исследователи не отметили существенных преимуществ пиридитола за исключением более интенсивного воздействия этого препарата на астено-адинамические расстройства.

Несмотря на значительную долю стимулирующих свойств в спектре психотропной активности пиридитола, он в отличие от известных психостимуляторов (центедрин, сиднокарб, пиридрол) и антидепрессантов с активирующими свойствами (инказан) не обостряет тревогу (Э. Б. Дубницкая и соавт., 1981; А. А. Северный и соавт., 1981) или в редких случаях вызывает усиление тревожных расстройств и экзacerbацию состояния (Д. М. Менделевич и соавт., 1981; А. П. Музыченко, 1981—собственное наблюдение).

Полученные результаты, по всей вероятности, явились основанием для Э. Б. Дубницкой с соавт. (1981) оценивать пиридитол как препарат с мягким сбалансированным действием.

Дозы препарата безусловно определяются особенностями состояния больных. Тем не менее существующие публикации позволяют прийти к выводу, что в большинстве случаев пиридитол использовали в суточных дозах 400—500 мг, а диапазон суточных дозировок препарата у депрессивных больных колебался от 200 до 800 мг.

Одним из важных аспектов применения пиридитола является его способность корректировать побочные явления и осложнения, вызванные терапией нейролептиками, антидепрессантами (об этом уже сообщалось раньше) и транквилизаторами. К ним относятся лекарственные астении, адинамии и делириозные состояния, нейролептические эксцессные кризы с двигательными гиперкинезами, возбуждением и импульсивными поступками, тяжелые нейролепсии с гипертермией, профузным потоотделением и нарушением глотания, хронические нейролепсии с преобладанием явлений акинетического паркинсонизма и гиперкинетических расстройств, в частности, хориотический гиперкинез, упорный тремор, акатизия (М. Я. Цуцельковская и соавт., 1982).

По мнению М. Я. Цуцельковской и соавт. (1982) пиридитол в качестве корректора побочных осложнений и явлений психофармакотерапии уступает по эффективности пирacetаму и наиболее отчетливо проявляет лечебное действие и даже имеет некоторое преимущество только при так называемой нейролептической астении. В дозе 300 мг в сутки пиридитол выравнивает настроение, улучшает общее самочувствие, уменьшает и даже вызывает исчезновение общей заторможенности, чувства «тупости» в голове.

Исходя из особенностей «интимного» механизма действия пиридитола закономерным представляется оценка действия этого препарата на динамику состояния больных с интеллектуально-мнестическими расстройствами.

М. В. Коркина и соавт. (1981) изучали терапевтическую активность пиридитола у 42 пациентов, которым были поставлены следующие диагнозы: энцефалопатия различной этиологии (22 больных),

церебральный атеросклероз (10 больных), нервная анорексия в рамках пограничных расстройств (9 больных), болезнь Пика (1 больной), получавших на протяжении от 15 до 60 дней пиридитол в суточных дозах 200—500 мг одновременно с дегидратационной терапией и малыми дозами транквилизаторов. Наряду с основными клиническими проявлениями, специфичными для каждой группы исследуемых больных, отмечались в разной степени выраженности интеллектуально-мнестические расстройства в виде затруднения в воспроизведении недавних и текущих событий, приобретении новых знаний, забывчивости и др. Пиридитол назначали с целью терапевтического воздействия на регресс интеллектуально-мнестических расстройств. Кроме клинического наблюдения эффективность терапии оценивали при помощи психологических тестов (заучивание 10 слов, пиктограмма, «сложная дешифровка», «сравнение понятий» и др.).

Тщательное клиническое и психологическое обследование больных позволило авторам сделать заключение о значительной эффективности пиридитола в плане улучшения интеллектуально-мнестических расстройств.

Наиболее часто пиридитол применяют в качестве средства, улучшающего интеллектуальные функции в детской практике.

М. Г. Местиашвили и соавт. (1981) использовали пиридитол для лечения 30 детей и подростков в возрасте от 6 до 14 лет с умственной отсталостью в степени дебильности (21 случай) и с задержкой умственного развития (9 случаев) в дозах до 300 мг в сутки.

Уже на 10—15-й день применения изучаемого препарата появилось разное по степени улучшение интеллектуальных функций. При этом авторами была установлена определенная последовательность в наступлении терапевтического эффекта пиридитола: раннее выявление активации личности и отставание во времени интеллектуального «обогащения». Подобное заключение М. Г. Местиашвили с соавт. обосновывали тем, что больные становились более оживленными, общительными, целеустремленными, повышался интерес к деятельности и играм, сравнительно легко включались в учебные программы, увеличивался запас слов, во многих случаях появлялась фразовая речь, усидчивость, расширялся кругозор, уменьшалась истощаемость.

Несмотря на быстрое наступление эффекта, авторы считают необходимым длительное применение пиридитола.

В работе Л. А. Ермолиной (1980) также высоко оценивается эффективность пиридитола у детей с легкими формами интеллектуальной недостаточности. Применяя этот препарат в суточных дозах 300 мг у 200 детей с дебильностью небольшой выраженности

(60 наблюдений) ■ задержками психического развития органического происхождения (140 наблюдений), авторы наблюдали положительное действие в различной степени выраженности в 96% случаев.

И. Г. Авруцкая (1980) проводила сравнительное клинико-психопатологическое изучение пиридитола, аминалона и пантогама у 198 детей, распределявшихся по степени интеллектуальной недостаточности следующим образом: задержка психического развития — 105 человек, олигофрения в степени дебильности — 68 человек, пограничная умственная отсталость — 25 человек. Пиридитол принимали в дозах от 50 до 300 мг, средняя суточная доза составляла 150 мг.

В зависимости от особенностей клинического состояния было выделено три группы больных, различавшихся также по степени выраженности терапевтической активности изучаемых средств.

У детей с низкой психической активностью препараты по силе действия распределялись следующим образом (от сильного к слабому): аминалон, пиридитол, пантогам и пирацетам. При наличии в клинической картине синдрома двигательной расторможенности порядок расположения препаратов от сильного к слабому был обратный: пирацетам, пантогам, пиридитол, аминалон. Так же, как и во второй группе больных, располагались изучаемые средства по степени эффективности у детей с нарушениями поведения психопатоподобного характера.

Приведенные данные безусловно свидетельствуют о необходимости дифференцированного применения пиридитола, как и других лекарственных средств нейрометаболического действия, у детей с интеллектуальной недостаточностью.

Одной из существенных характеристик целесообразности назначения того или иного препарата этой группы, в том числе и пиридитола, являются клинические особенности состояния больных. Подтверждением сказанному могут служить данные И. Г. Авруцкой (1981), проводившей катамнестические исследования больных, принимавших препараты метаболического действия (пиридитол, пирацетам и пантогам). Она установила, что все используемые препараты показали наиболее высокую терапевтическую эффективность у больных с церебрастеническим синдромом, среднюю — с синдромом двигательной расторможенности и торпидности, наименьшую — у больных с психопатоподобными синдромами. Эффективность терапии оценивали по скорости и стойкости улучшения состояния.

Таким образом, приведенные результаты еще раз подтверждают ранее высказанное мнение об избирательности препаратов метабо-

лического действия в отношении определенных психопатологических синдромов.

В литературе имеются данные о возможности применения пиридитола у больных хроническим алкоголизмом. Из существующих публикаций следует, что этот препарат может с успехом использоваться по крайней мере для купирования алкогольного абстинентного синдрома, психопатологических постделириозных и постабстинентных расстройств, в качестве средства подавления влечения к алкоголю ■ профилактики алкогольных рецидивов ■ ремиссии (И. В. Бокий и соавт., 1981; Ш. А. Гамкрелидзе ■ соавт., 1981; А. В. Звездин и соавт., 1981; Н. Н. Иванец ■ соавт., 1981, 1982; М. Х. Гонопольский и соавт., 1984).

Наиболее часто пиридитол применяли для купирования алкогольного абстинентного синдрома. При этом, по данным И. В. Бокия и соавт. (1981), отчетливый положительный эффект был установлен ■ 65% случаев (критерии оценки терапевтической активности препарата авторы не приводят).

А. В. Звездин и соавт. (1981) включали ■ комплексную терапию абстинентного синдрома пиридитол ■ дозах от 600 до 1200 мг у 18 больных. Меньшие суточные дозы оказались неэффективными. Назначение пиридитола способствовало более быстрой редукции астенического симптомокомплекса. В течение первых суток исчезала вялость, утомляемость, адинамия. Такие симптомы, как тремор, потливость, тахикардия, головная боль, оставались без существенной динамики. В связи с этим возникала необходимость присоединения специфических вегетотропных ■ психотропных средств, особенно при наличии тревоги, повышенной раздражительности, расстройств сна. При применении пиридитола больные субъективно отмечали улучшение процессов запоминания, появлялось ощущение «ясности мысли».

Ш. А. Гамкрелидзе ■ соавт. (1981) тоже считают, что пиридитол для купирования алкогольного абстинентного синдрома может быть рекомендован ■ качестве дополнительного, вспомогательного средства ■ комплексе с психоседативными и вегетотропными препаратами.

В работах Н. Н. Иванца ■ соавт. (1981, 1982) содержатся подробные описания редукции отдельных психопатологических расстройств алкогольного абстинентного синдрома под влиянием пиридитола. Этот препарат назначали в дозах 0,4—0,6 г в течение 5—7 дней на фоне дезинтоксикационной терапии без применения психотропных средств. Динамику состояния больных ■ первые часы и сутки после приема пиридитола сравнивали с изменением психопатологических расстройств, имевших место при ранее проводимых назначениях других психотропных препаратов.

Наиболее заметным было стимулирующее действие пиридитола. Авторы выделили также психорегулирующий, антидепрессивный и ноотропный эффекты в спектре психотропного действия этого препарата. Активирующий и психорегулирующий эффекты пиридитола, по данным Н. Н. Иванца и соавт. (1981, 1982), оказались более существенными, чем действие аминалона и пантогама. По действию на некоторые психопатоподобные проявления в абстиненции пиридитол, как считают исследователи, уступал неулептилу или меллерилу. Отмечено улучшение сна у некоторых больных. Однако авторы указывают на отсутствие у пиридитола собственно гипнотического эффекта, что свидетельствует о необходимости его комбинации со снотворными препаратами.

М. Х. Гонопольский и соавт. (1981) с успехом использовали пиридитол для купирования алкогольного абстинентного синдрома с преобладанием соматовегетативных, астеноневротических и психотических симптомов. Препарат назначали без предварительной дезинтоксикационной терапии в дозах 0,4—0,8 г ■ сутки. У больных с соматовегетативными проявлениями уже на 2-й день отмечали улучшение сна (до полного восстановления), на 3—4-й дни лечения — уменьшение астенических расстройств с последующим улучшением невротических и психотических расстройств.

М. Х. Гонопольский и соавт. (1984) также сообщают об эффективности использования пиридитола для лечения некоторых стойких симптомов, возникающих после купирования абстинентных явлений при тяжелых стадиях алкоголизма (стойкая истощаемость, нарушение концентрации внимания и памяти, затяжные субдепрессии с астено-адинамическим компонентом). Больные получали 0,6—0,8 г препарата в сутки в течение месяца. Было зарегистрировано стимулирующее действие пиридитола, то есть сглаживание явлений субдепрессии с астенией. На нарушения памяти и истощаемость препарат существенного влияния не оказывал.

Приведенные материалы согласуются с данными Ш. А. Гамкрелидзе и соавт. (1981) о влиянии пиридитола на остаточную симптоматику после редуцирования абстинентных явлений. Авторы полагают, что психотропная активность пиридитола наиболее наглядно проявляется при лечении остаточных постабстинентных астено-апатических, астено-ипохондрических, а также некоторых других функциональных сдвигов со стороны эмоциональной и интеллектуальной сфер. Исследователи предлагают использовать препарат ■ суточных дозах 200—800 мг. Дальнейшее повышение дозировок, по их мнению, не увеличивает положительный эффект.

Присоединение пиридитола к стандартной терапии в случаях постделириозной астении было малоэффективным и вызывало лишь уменьшение вялости, незначительное повышение двигательной

активности, улучшение ассоциативных процессов (А. В. Звездин ■ соавт., 1981).

Интересным представляется сообщение о купировании пиридитолом патологического влечения к алкоголю. М. Х. Гонопольский и соавт. (1981) назначали пиридитол в течение одного месяца 22 больным алкоголизмом II стадии с частыми рецидивами, в дозах до 1000 мг в сутки, распределяемых на 2—3 приема после еды. Все наблюдавшиеся отмечали патологическое обсессивное влечение с утратой контроля за количеством выпитого спиртного. Ряд больных утрачивал также ситуационный контроль.

Ремиссия была отмечена в течение этого времени наблюдения (6 месяцев) у 6 больных с относительно небольшой давностью заболевания (5—7 лет). По изменениям личности эта группа приближалась к астеническому типу или типу с преобладанием дистимических расстройств. Срыв произошел у 2 больных во время лечения пиридитолом и у 3—спустя 1—1,5 месяца после окончания терапии. У этих больных имелись значительные аффективные ■ психопатоподобные расстройства.

Больные с большой давностью заболевания (10—15 лет) и утратой ситуационного контроля с наличием обсессивного, ■ в ряде случаев компульсивного влечения, допускали срыв (4 человека) во время терапии ■ в течение 2—3 недель после месячного курса применения пиридитола.

Таким образом, эти наблюдения показали, что действие пиридитола проявляется при купировании обсессивного влечения к алкоголю у больных с астеническими и дистимическими расстройствами и с небольшой давностью заболевания. На компульсивный характер влечения в сочетании с психопатоподобным типом изменения личности пиридитол не действует.

Н. Н. Иванец ■ соавт. (1981, 1982) считают, что наибольшая эффективность пиридитола проявляется в случаях возникновения патологического влечения во время ремиссии, ведущего, как правило, к «срывам», рецидивам. У таких больных актуализация влечения ■ алкоголю сопровождалась появлением чувства апатии, усталости, вялости, пассивности, безынициативности, расстройств настроения, раздражительности, нарушения сна и другими психопатологическими проявлениями. Патологическое влечение к алкоголю возникало здесь в виде стремления с помощью спиртных напитков «взбодрить себя», улучшить настроение. По мнению авторов, эффект пиридитола обусловлен тем, что препарат позволяет активизировать состояние больных в целом и, таким образом, оказывает купирующее влияние на патологическое влечение к алкоголю.

Другие авторы (А. В. Звездин ■ соавт., 1981) также делают

вывод, что профилактическое действие пиридитола в период ремиссии наблюдается в тех случаях, где в состоянии больных преобладали такие симптомы, как вялость, слабость, дневная сонливость, апатия, снижение побуждений и интересов. Заметное улучшение состояния обычно наступало не раньше 2—3 недель лечения. Эффект препарата резко снижался при присоединении к астенической симптоматике явлений раздражительной слабости, повышенной возбудимости, вспыльчивости, нарушений процессов засыпания.

Пантогам — у больных шизофренией независимо от характера органической неврологической симптоматики (врожденная, приобретенная) уменьшает выраженность нарушений черепно-мозговой иннервации и пирамидной недостаточности. У детей, больных шизофренией, в клинической картине которых были психопатоподобные расстройства с явлениями задержки психического развития, эмоциональная блеклость, снижение побуждений, расторможение, усиление примитивных влечений, пантогам в сочетании с нейролептиками оказывал некоторый лечебный эффект: улучшались контакты с окружающими, появлялась некоторая заинтересованность при выполнении индивидуальных заданий, заметное улучшение настроения (В. М. Авакумов, М. А. Ковлер, 1980).

В Институте психиатрии АМН СССР пантогам применяли в комплексе с другими психотропными средствами при лечении различных форм шизофрении (злокачественнотекущей, приступообразной, параноидной, малопрогредиентной). Препарат назначали перорально, начиная с 0,5 г в сутки, с последующим повышением суточной дозы в течение 3—4 дней до 3,0 г. Курс лечения — от 1 до 3 мес. Нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы и другие препараты, применяемые этим больным, не давали достаточного терапевтического эффекта. При добавлении пантогама отмечен выраженный терапевтический эффект, особенно у тех больных, у которых негативные изменения личности, независимо от их генеза, носили неглубокий характер.

Так, у больных вялотекущей и шубообразной шизофренией, где продуктивные симптомы болезни не отличаются полиморфизмом и ограничивались в основном кругом аффективных (астено-депрессивных), невротических и психопатоподобных расстройств, а изменения личности были на относительно неглубоком уровне и оценивались как легкие, психопатоподобные, терапевтический эффект пантогама был особенно заметен. До назначения препарата у этих больных была выраженная вялость, безразличие к окружающему, пассивность. Они были малодоступны, отличались повышенной возбудимостью, раздражительностью, плохо спали. С началом терапии пантогамом уже на 6-й день лечения состояние их заметно улучша-

лось: они становились
больные охотнее кон-
ческое отношение к
тическое отношение к
тивное улучшение, ф
уменьшении раздраж
более упорядоченным
таком состоянии вып

Высокий терапевти-
абулического состоян
течением заболевания
Спустя 3 недели пос-
активнее, начинали п
заинтересованность п
ними на общественные
седовали с врачом, про
интересоваться выпис
тогама после 2-месячн
больных ухудшалось:
отказывались участво
назначения препарата
новились активнее, до
достаточным улучшен
гамом.

Больных с апатико-
ния свыше 10 лет пан-
шению. На 6-й день т
трудовые процессы в
новились несколько в
одинокими, безразлич
кой болезни. Незначит
при психопатоподобн
шизофренией (наибол
которых значительное
сверхценные образова
развернутые идеи ревно
пантогамом отмечали
суетливости, слезливо
ности, ощущение «све-
Терапевтический эф-
нотекущей и параноид
ческим дефектом и
расстройств (кататонич
Ковлер, 1980).

лось: они становились бодрее, активнее. К концу 3-й недели терапии больные охотнее контактировали с врачом, пропадало негативистическое отношение к лечению, появлялось, хотя и частичное, критическое отношение к своему состоянию. Больные отмечали субъективное улучшение, фиксировали внимание на улучшении сна и уменьшении раздражительности. Их поведение в целом становилось более упорядоченным, они строили реальные планы на будущее, в таком состоянии выписывались домой.

Высокий терапевтический эффект отмечен при лечении апатико-абулического состояния, развившегося у больных с шубообразным течением заболевания при незначительной давности его (до 4 лет). Спустя 3 недели после лечения пантогамом больные становились активнее, начинали принимать участие в трудотерапии, проявляли заинтересованность при свидании с родственниками, беседовали с ними на общественные темы. Одновременно эти больные охотнее беседовали с врачом, проявляли интерес к жизни отделения, начинали интересоваться выпиской. Психиатры отмечают, что с отменой пантогама после 2-месячного лечения уже через два дня состояние этих больных ухудшалось: они вновь становились замкнутыми, вялыми, отказывались участвовать в трудовых процессах. С возобновлением назначения препарата их состояние явно улучшалось, больные становились активнее, доступнее, деятельнее и выписывались домой с достаточным улучшением на поддерживающую терапию пантогамом.

Больных с апатико-абулическим состоянием и сроком заболевания свыше 10 лет пантогам приводил лишь к незначительному улучшению. На 6-й день терапии эти пациенты начинали включаться в трудовые процессы внутри отделения, с 3-й недели лечения они становились несколько доступнее, внешне активнее, однако оставались одинокими, безразличными, монотонными, с формальной критикой болезни. Незначительный терапевтический эффект наблюдали и при психопатоподобном дефекте у больных малопрогредиентной шизофренией (наиболее тяжелой формой заболевания), в статусе которых значительное место занимали бредовые и близкие к ним сверхценные образования — ипохондричность, дисморфобия, неразвернутые идеи ревности. В этих случаях через 2 недели лечения пантогамом отмечали и незначительное успокоение (уменьшение суетливости, слезливости), некоторую активизацию и деятельности, ощущение «свежести» в голове, «улучшение памяти».

Терапевтический эффект отсутствовал в рамках злокачественнотекущей и параноидной шизофрении с глубоким шизофреническим дефектом и полиморфизмом тяжелых продуктивных расстройств (кататонических, бредовых). (В. М. Авакумов, М. А. Ковлер, 1980).

У больных эпилепсией, которые обнаруживали индивидуальную непереносимость противосудорожных препаратов, присоединение пантогама позволяло более эффективно проводить противосудорожную терапию. Взрослым пантогам назначали ■ комплексе с противосудорожными средствами при эпилепсии с замедленностью психических процессов, особенно при наличии у них абсансов. После назначения препарата больные отмечали улучшение общего состояния, чувство бодрости, у некоторых больных в процессе лечения уменьшалась частота припадков на 25—50%. Присоединение пантогама к основной терапии больным травматической эпилепсией способствовало некоторой редукции проявлений энцефалопатии и урежению «petit mal».

Пантогам оказался эффективным при лечении эпилепсии у детей от 5 до 15 лет. Препарат назначали больным с полиморфными припадками (сочетание клонико-тонических приступов с частыми абсансами 2—5 в месяц) и с частыми общими клонико-тоническими приступами с частотой 2—5 приступов ■ неделю. Препарат назначали больным длительно (до 1 года ■ более) в дозе от 0,75 до 1,5 г в сутки. В результате терапии пантогамом у больных проявился отчетливый лечебный эффект, выражающийся ■ прекращении общих судорожных припадков или их урежении (до одного в месяц). На фоне проводимой терапии препаратом на ЭЭГ отмечена положительная динамика ■ виде уменьшения дезорганизации электрической активности и эпилептоидных припадков (П. В. Мельничук ■ соавт., 1977).

Как показали данные клиницистов, пантогам оказывает противосудорожное действие, является стимулятором психического развития ребенка, положительно влияет на поведение ■ речь детей при эпилепсии, детских церебральных параличах, последствиях энцефалита.

Применение пантогама у детей с умственной недостаточностью различной степени выраженности оказалось наиболее эффективным в группе детей с задержкой психического развития. Разовая доза — от 0,5 до 0,75 г, суточная — от 1,5 до 2 г. Длительность курса терапии 2—3 мес.

■ процессе лечения пантогамом улучшились внимание, память; повысилась психическая активность. Мыслительная сфера характеризовалась дальнейшим развитием познавательных функций.

У детей, страдающих олигофренией, выявлено увеличение психической активности, работоспособности, целенаправленности. Дети становились внимательнее, легко корригировалось их поведение, почти прекратились нарушения дисциплины, у некоторых улучшилось настроение, нивелировались дистрофические состояния. При наличии выраженного апатико-абулического состояния при

олигофрении
кова и соавт., 1977
Таким образом
показали, что пр
тора и его лечеб
и активации главн
рактарным для не
ствам пантогам ст
ности, к аминалон
ческих (астенопод
состояниях в рамк
ного мозга, с относ
нем изменений ли

Клинические д
рата, дали основ
ческого экстрапир
побочном действи
статочности у дете
нии, задержке реч
эпилепсии, послед
церебральной орга
нией, при подкорко
нии. (В. М. Авак
А. Н. Кудрин, 198
Аминалон од
средств был внедр
настоящему времен
заний к примени
ся различные про
стенических и энц
как при стойких, т
кровообращения, п
ной системы, умств
1981).

Наиболее тяжел
правило, на отдал
является обеднен
В связи со сложнос
деменции приобрет
М. М. Саарма и
аминалона у больн
чение 6 недель наз
травматического и
старческим слабоум

олигофрении эффект пантогама был незначительный (Н. Б. Ласкова и соавт., 1977).

Таким образом, результаты изучения эффективности пантогама показали, что препарат обладает свойствами биогенного стимулятора и его лечебное действие проявляется в нейропсихорегуляции и активации главным образом идеаторной сферы, что является характерным для ноотропных препаратов. По терапевтическим свойствам пантогам стоит близко к другим препаратам ГАМК, в частности, к аминалону. Действие пантогама проявляется при астенических (астеноподобных) и психопатических (психопатоподобных) состояниях в рамках органических и эндогенных заболеваний головного мозга, с относительно небольшой давностью и неглубоким уровнем изменений личности.

Клинические данные, установившие лечебное действие препарата, дали основание рекомендовать его при терапии нейролептического экстрапирамидного синдрома в качестве корректора при побочном действии нейролептических средств; умственной недостаточности у детей (задержке психического развития), олигофрении, задержке речевого развития, а также в комплексной терапии эпилепсии, последствий нейроинфекций, черепно-мозговых травм, церебральной органической недостаточности у больных шизофренией, при подкорковых гиперкинезах различной этиологии и заикании. (В. М. Авакумов, М. А. Ковлер, 1980, Л. М. Шмуйлович, А. Н. Кудрин, 1987).

Аминалон одним из первых в мире среди ноотропоподобных средств был внедрен в практику лечения психических больных. К настоящему времени, несмотря на достаточно широкий спектр показаний к применению, основной сферой его использования являются различные проявления церебральной патологии в виде церебральных и энцефалопатических расстройств разной этиологии как при стойких, так и при динамических нарушениях мозгового кровообращения, при органических поражениях центральной нервной системы, умственной отсталости и др. (Г. Я. Авруцкий и соавт., 1981).

Наиболее тяжелым и стойким состоянием, развивающимся, как правило, на отдаленных этапах органического поражения ЦНС, является обеднение всей психической деятельности — деменция. В связи со сложностями в лечении этой патологии вопросы терапии деменции приобретают особое значение.

М. М. Саарма и соавт. (1983) сообщают об опыте использования аминалона у больных с органическим слабоумием. Препарат в течение 6 недель назначали 17 больным с органическим слабоумием травматического и атеросклеротического генеза и пациентам со старческим слабоумием. Эффект аминалона, используемого в дозах

1,5 г в сутки, сравнивали с результатами, получаемыми при применении плацебо у 25 больных. Наряду с клинической оценкой состояния больных, определяемой при помощи унифицированных шкальных методов, авторы целенаправленно обследовали динамику памяти и интеллектуальных способностей, применяя с этой целью шесть экспериментально-психологических тестов.

По окончании 6-недельного курса лечения М. М. Саарма и соавт. отметили улучшение в состоянии больных, принимавших аминалон, в 48% случаев. Примерно у половины больных, принимавших изучаемый препарат (47% случаев), состояние было без изменений ■ в 5% случаев отмечено ухудшение состояния. В группе пациентов, получавших плацебо, положительный эффект отмечали только в 8% случаев. Таким образом, данные об улучшении состояния почти у половины больных со слабоумием, безусловно, свидетельствуют о возможности использования аминалона при терапии деменции, обусловленной органическим и атрофическим поражением головного мозга.

При анализе данных экспериментально-психологических тестов было установлено, что в группе больных, получавших плацебо, отмечалось ухудшение различных показателей функции памяти и мышления. У пациентов, принимавших аминалон, выявлено улучшение оперативности как в функциях памяти, так и интеллектуальной деятельности. Однако способность приобретения и усвоения нового материала, а также общий интеллектуальный уровень больных не изменялись.

Наиболее интересным представляется сообщение тех же исследователей (М. М. Саарма и соавт., 1984) о сравнительном клинико-психологическом изучении аминалона, глутаминовой кислоты, пирацетама и плацебо у 90 больных с органическим слабоумием разного генеза. Авторы, как и в предшествующем исследовании, не приводят характеристику клинических типов деменции. Оценка психотропной активности препаратов ограничивается наблюдениями за их воздействием на интеллектуально-мнестические расстройства.

Изучаемые средства по выраженности клинического эффекта расположились в следующем порядке (от слабого к сильному): плацебо, глутаминовая кислота, аминалон, пирацетам. Заметное улучшение отмечено при их применении соответственно в 0%, 8%, 24% и 44% случаев.

На основе имеющегося материала авторы пришли к выводу, «что при глубокой деменции от применения ноотропных средств нельзя ожидать особого улучшения в интеллекте и функциях памяти». По их мнению, ноотропные препараты целесообразно включать в систему лечения при более легких формах деменции.

Эту точку зрения
торыми было отме
та аминалона у 1
и травматической
более лет грубым
этих больных, рез
явления глубокого
расстройствами. То
сутки на протяже
Р. Г. Голодец и
Г. П. Пантелеева
лечения аминало
Так, Г. П. Пантеле
ных с органически
сосудистого, трав
состояния было
шение состояния
синдромом сосуди
и травматического
носительно неболь
У них до лечения
тельность, слезли
и истощаемость, а
голове, нарушение
чаях имели место
строения с чувстви
чувствием, приди
лостью.
Аминалон в до
самочувствия чер
тельное отношени
успокоения и сни
исчезали головны
неприятные симп
На 2—3-й нед
ного давления. О
нее в общении, н
они становились
начинали следить
в работе внутри
На 3—4 неде
лись явления сла
способность к з
отдельные даты

Эту точку зрения разделяют Г. П. Пантелеева и соавт. (1975), которыми было отмечено полное отсутствие терапевтического эффекта аминалона у 11 больных с выраженной атрофической (6 человек) и травматической (1 человек) деменцией и стойким в течение 20 и более лет грубым психоорганическим синдромом (4 человека). У этих больных, резистентных к другим видам терапии, отмечались явления глубокого амнестического слабоумия с конфабуляторными расстройствами. Терапию аминалоном проводили в дозах до 2,25 г в сутки на протяжении длительного времени (до 3 месяцев).

Р. Г. Голодец и соавт. (1976), Р. А. Альтшулер и соавт. (1975), Г. П. Пантелеева и соавт. (1975) приводят результаты успешного лечения аминалоном больных с органическими заболеваниями ЦНС. Так, Г. П. Пантелеева и соавт. (1975) отмечают, что в группе больных с органическими заболеваниями головного мозга (47 человек) сосудистого, травматического и атрофического генеза улучшение состояния было отмечено у 38 пациентов. Значительное улучшение состояния имело место у 21 пациента с психоорганическим синдромом сосудистого (атеросклероз, гипертоническая болезнь) и травматического генеза. В этих случаях шла речь о больных с относительно небольшой давностью заболевания (не более 3—6 лет). У них до лечения аминалоном наблюдались повышенная раздражительность, слезливость, ухудшение памяти, быстрая утомляемость и истощаемость, а также головные боли, головокружения, шум в голове, нарушение глубины и длительности сна. В некоторых случаях имели место брутальность, конфликтность, расстройство настроения с чувством недовольства окружающими и своим самочувствием, придирчивостью или же, напротив, апатичностью и вялостью.

Аминалон в дозах 0,75—1,0 г в день вызывал улучшение общего самочувствия через 1,5—2 недели. Больные высказывали положительное отношение к лечению, наблюдалось субъективное чувство успокоения и снижение раздражительности. Уменьшались, а затем исчезали головные боли, головокружение, шум в голове и другие неприятные симптомы.

На 2—3-й неделе лечения отмечалась нормализация артериального давления. Объективно больные становились заметно спокойнее в общении, нормализовывался сон, выравнивалось настроение, они становились более активными, интересовались окружающим, начинали следить за своим внешним видом, проявляли инициативу в работе внутри отделения.

На 3—4 неделе лечения исчезали или значительно уменьшались явления слабодушия, в незначительной степени улучшалась способность к запоминанию (пациенты более точно называли отдельные даты из прошлого и текущего). Расстройства памяти

субъективно меньше беспокоили больных, хотя полного восстановления мнестических функций не отмечалось.

Значительное улучшение было отмечено у 2 больных с состоянием острой спутанности сосудистого генеза. Добавление аминалона к ранее назначенному лечению привело к относительно быстрому выходу из психотического состояния в течение 1,5—2 недель с критическим отношением к болезненным расстройствам и без последующих признаков грубой деменции.

У 13 больных с явлениями психоорганического синдрома и атрофической деменцией можно было говорить о незначительном улучшении состояния. У них в процессе 2—3-месячной терапии аминалоном отмечались лишь незначительное уменьшение явлений раздражительности, некоторое улучшение самочувствия, повышение активности. Нарушения памяти, однако, не обнаруживали обратной динамики. Заболевание у этих пациентов протекало длительно (20—30 лет), а состояние определялось стойкими симптомами органического изменения личности, которые в 2 случаях имели признаки вторичной атрофии.

Таким образом, по данным Г. П. Пантелеевой и соавт., отсутствие эффекта или его незначительное улучшение при органических заболеваниях отмечали у пациентов либо с большой давностью заболевания, либо со значительными негативными проявлениями и слабоумием. Заметное улучшение при лечении аминалоном имело место у пациентов с относительно небольшой давностью заболевания, не более 10 лет, в основном от нескольких месяцев до 5 лет. В этих случаях не наблюдалось грубых изменений личности и признаков деменции, а патологические изменения во многом носили функциональный характер.

Р. Г. Голодец и соавт. (1976) изучали гаммалон (японский аналог аминалона) как в острой фазе органического поражения ЦНС (особенно при нейроинфекциях и нейроинтоксикациях), так и в резидуальных стадиях заболевания.

В их публикации приведен анализ результатов лечения гаммалоном 70 больных. Основным показанием для назначения препарата являлись астеническая симптоматика, стойкие или преходящие расстройства мнестических функций (антеро- и ретроградная амнезия, нарушения фиксационной памяти и другие дисмнестические проявления), а также общее снижение интеллектуальной продуктивности (в виде нарушения процессов внимания, темпа мышления, слабости побуждений).

Суточные дозы препарата не превышали 2,75 г. Лечение продолжалось курсами по 2—4 месяца, реже до полугода.

На более отдаленных этапах органических поражений ЦНС эффект гаммалона проявлялся в заметном нарастании активности,

уменьшении, а затем исчезновении проявлений физической и психической астении, улучшении мнестико-интеллектуальных функций. В ряде случаев происходило более заметное восстановление расстройств памяти на прошлые события и общее повышение интеллектуальной продуктивности.

По мнению Р. А. Альтшулера и соавт. (1975), использование аминалона эффективно также в раннем посттравматическом периоде. Применение препарата в этих состояниях способствует более быстрому и полному восстановлению функций мозга.

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о возможности использования аминалона в качестве средства потенцирования действия психотропных препаратов. По данным Г. П. Пантелеевой и соавт. (1975), из 28 больных маниакально-депрессивным психозом и шизофренией с резистентными к терапии состояниями улучшение после применения аминалона отмечено у 21 пациента. Особенно хороший эффект был зарегистрирован у 15 больных с вялой депрессией в рамках указанных заболеваний с давностью от нескольких месяцев до 5 лет. Состояние этих больных до назначения аминалона определялось депрессией с разнообразными сенесто-ипохондрическими расстройствами и жалобами на затруднения в умственной деятельности, «торможении», ощущения «несвежести» в голове, трудностями усвоения прочитанного, на утомляемость. Как уже говорилось, несмотря на разнообразную (до нескольких месяцев) психофармакотерапию, улучшение в их состоянии не отмечалось.

С добавлением аминалона к проводимому лечению (до 2,5—3 г в сутки) больные на 3—5-й день становились активнее, оживлялась мимика, они начинали участвовать в коллективных мероприятиях. К концу первой недели лечения у больных появлялось субъективное ощущение бодрости, «свежести» в голове, они предъявляли меньше ипохондрических жалоб. Затем у них исчезали тягостные, неопределенного характера головные боли, налаживался сон. В дальнейшем при субъективном ощущении улучшения самочувствия больные отмечали постепенное исчезновение свойственной им прежде утомляемости, подавленности, отмечалось улучшение настроения.

У 3 больных через 1 месяц лечения аминалоном отмечался переход в гипоманиакальное состояние.

Значительное улучшение самочувствия с усилением активности отмечали у 2 больных из 8 пациентов с длительной депрессией с моторным торможением или галлюцинаторно-бредовыми расстройствами (ипохондрический бред, идеи отношения или преследования). В остальных 6 случаях у больных с аналогичными депрессивными синдромами, а также апатическим слабоумием имел

место лишь незначительный лечебный эффект при использовании аминалона.

Положительного терапевтического эффекта также не было отмечено у 7 больных с состояниями, синдромологически сходными с вышеописанными расстройствами (вялая депрессия, депрессия с навязчивостями, апатическое слабоумие). У этих больных существенное место в клинической картине занимали также негативные расстройства, а длительность заболевания превышала 20 лет.

Полученные результаты достаточно точно определяют критерии эффективности аминалона при лечении (в качестве вспомогательного средства) затяжных депрессивных состояний — относительная «простота» депрессии, отсутствие или незначительная выраженность негативной симптоматики в структуре состояния, небольшая давность заболевания.

Наибольший интерес представляют сравнительные исследования ряда препаратов.

В. Э. Васар (1987) изучал особенности психотропного действия и клиническую эффективность аминалона в сравнении с пираретамом, фенибутом и диазепамом у 196 больных неврозами и соматогенными неврозоподобными состояниями.

По действию на отдельные симптомы аминалон не отличался от пираретама. По мнению автора, аминалон по действию на фобически-астеническую, депрессивно-астеническую, ипохондрически-астеническую симптоматику уступал фенибуту и пираретаму. По скорости проявления терапевтического эффекта аминалон так же занимал последнее место после диазепама, фенибута, пираретама.

В. Э. Васар приходит к заключению, что «аминалон показан в комплексе лечения больных с неврозоподобными состояниями, обусловленными сосудистыми заболеваниями головного мозга. При лечении больных с другими видами неврозоподобных состояний и неврозов аминалон менее эффективен, чем пираретам и фенибут».

Сказанное выше относится к анализу эффективности аминалона при его монотерапевтическом использовании. По нашему мнению (с учетом существующих публикаций), комплексная терапия, сочетающая аминалон с применяемыми по состоянию другими психотропными лекарственными средствами, в значительно большей степени оказывает влияние на улучшение симптоматики больных и позволяет дать более широкие рекомендации для применения аминалона при расстройствах пограничного круга.

В литературе также имеются указания на другие аспекты применения аминалона или его аналогов для лечения детей с умственной отсталостью (W. Shibata et al., 1960), терапии пароксизмальных расстройств (D. de Maio, 1962; T. Hayashi et al., 1965).

И. А. Сытинский (1971) в одном из первых обзоров по клини-

ческому прим
шает, что, по д
мах психичес
отмечено улу
Японскими
установлено,
ностью устраи
эффект после
По другим дан
чаев (с колеба
рактера судоро
Итальянски
наибольший эс

Следует ска
менении амина
эпилепсии сост
ратуры о прим
ноотропоподоб
нить тем, что к
ность и безопас
ратов, нежели
ческом изучени
аминалона) по
тили.

Фенибут.
нении фенибута
века*. Однако д
о принадлежно
тропных лекарс
так же как и
ления об особе
В существую
визаторам, л
клиницистов и
транквилизатор
от бензодиазепи
понентом. Кром
электрическое
активности фен

* Первоначальн
соавт. Новый транк
В сб.: Эксперимент
средств. Тез. докл.

ческому применению производных аминomásляной кислоты сообщает, что, по данным W. Shibata и соавт. (1960), при различных формах психического недоразвития в 63 случаях из 106 у детей было отмечено улучшение состояния.

Японскими исследователями Т. Hayashi и соавт. (1965) было установлено, что прием препарата в дозах 0,3—0,8 г в день полностью устраняет судороги у 38% больных эпилепсией, причем эффект после отмены препарата сохраняется в течение 6 недель. По другим данным, лечение оказывается эффективным в 56,7% случаев (с колебаниями от 35 до 83% в зависимости от тяжести и характера судорожных проявлений) (D. de Maio, 1962).

Итальянские исследователи (V. Floris et al., 1962) считают, что наибольший эффект препарата проявляется при *petit mal*.

Следует сказать, что в последние годы число публикаций о применении аминалона и его аналогов в детской психиатрии и в клинике эпилепсии составляет малую часть по сравнению с данными литературы о применении по этим показаниям других ноотропных и ноотропоподобных средств. По всей вероятности, это можно объяснить тем, что клиницистами была установлена большая эффективность и безопасность применения современных ноотропных препаратов, нежели аминалона. Публикаций о сравнительном клиническом изучении существующих ноотропных средств (в том числе и аминалона) по указанным показаниям в литературе мы не встретили.

Фенибут. С момента появления первых публикаций о применении фенибута в психиатрической практике прошло почти четверть века*. Однако до настоящего времени не существует единого мнения о принадлежности фенибута к одной из известных групп психотропных лекарственных средств (А. М. Жарковский и соавт., 1984), так же как и окончательного, однозначно понимаемого представления об особенностях спектра его психотропного действия.

В существующих публикациях фенибут относят либо к транквилизаторам, либо к ноотропным лекарственным средствам. Ряд клиницистов и психофармакологов выделяет фенибут в качестве транквилизатора с психоэнергизирующим компонентом и отличие от бензодиазепиновых и иных транквилизаторов с седативным компонентом. Кроме того, в ряде литературных источников существует эклектическое заключение о наличии в спектре психотропной активности фенибута транквилизирующих и ноотропных свойств, и

* Первоначально препарату было дано название «фенигама» (Маслова М. Н. и соавт. Новый транквилизатор — β -фенил- γ — аминomásляная кислота (фенигама). — В сб.: Экспериментальные и клинические обоснования применения нейротропных средств. Тез. докл. научн. конф. — Л., 1963. С. 112—113).

в соответствии с этой точкой зрения препарат рассматривают как транквилизатор со своеобразным ноотропным действием или как ноотропное средство с транквилизирующими свойствами.

Большинство клинических данных, а также результаты экспериментального изучения (Л. К. Ряго, 1983; З. С. Никитина и соавт., 1983; В. И. Кресюн, 1983; А. М. Жарковский и соавт., 1984; Р. У. Островская и соавт., 1984; и др.) позволяют оценить фенибут как препарат с выраженным ноотропным (нейрометаболическим) действием.

Наиболее детально изучена эффективность фенибута при расстройствах невротического круга.

Л. С. Мехилане и соавт. (1984) проводили изучение терапевтической активности фенибута в сравнении с диазепамом, пирацетамом и плацебо у 125 больных неврозами и 96 пациентов с соматогенными невротоподобными состояниями. Изучение эффективности фенибута проводилось у 100 больных в условиях двойного «слепого» опыта и у 121 больного при «прямом» исследовании.

При общей оценке действия препаратов у всего контингента исследуемых больных было установлено, что достоверное улучшение в их состоянии наступало на 3-й день лечения при применении фенибута и диазепама и только после 14 дней — при лечении пирацетамом.

Особый интерес представляют данные о влиянии фенибута на динамику отдельных психопатологических расстройств в сравнении с пирацетамом и диазепамом. Эстонские психиатры выяснили это с успехом.

Фенибут по действию на симптоматику тревожного ряда значительно уступал диазепаму. Транквилизирующий эффект диазепама проявлялся практически во всех случаях тревоги и страха независимо от их нозологической принадлежности и сопровождался седативным компонентом (появление вялости, утомляемости, сонливости и т. д.), особенно у больных с соматическими невротоподобными состояниями.

При применении фенибута транквилизирующее действие отмечалось у больных с невротоподобным состоянием, в клинической картине которых наряду с внутренней напряженностью наблюдали эмоциональную лабильность, слабодушие, слезливость и другие проявления психической и физической астении. На основании этих данных авторы приходят к заключению, что ведущим в спектре действия фенибута является не транквилизирующий, а активирующий компонент. Учитывая улучшение концентрации внимания, интеллектуально-мнестических способностей, исчезновение вялости и усталости, нормализацию сна у больных, получавших фенибут, Л. С. Мехилане и соавт. делают обоснованный вывод, что первич-

ным в психотроп-
ропный эффект.
Подобным со-
ствия авторы объ-
нибута, отличной
использования ка-
мального эмоцио-
стояния и высоко-
В. Э. Васар (19
ствие на кортикал-
ном, пирацетамом
ными невротоподо-
В общей сложн-
жении от 2 недель
помощи унифици-
кортикальные фун-
стов.
По данным авт-
ского статуса боль-
применяемыми пре-
профилю клиническ-
ными средствами и
умеренно транквили-
свойства.
Анализируя соб-
тературными данны-
фенибута также н-
проявляется в дозах
В суточных дозах
выражено, определ-
Гипнотическое д-
выражено незначи-
структуры состояни-
фенибута отмечено у
хондрическом синдр-
В публикации ун-
нибута, оцениваемое
циональной возбуди-
только у больных с
хондрическим и де-
действие фенибута ли-
исчезает.
у фенибута в отл-
хоэнергизирующие с-
18 Заказ 2805

ным в психотропном действии этого препарата является его ноотропный эффект.

Подобным сочетанием ноотропного и транквилизирующего действия авторы объясняют особенность психотропной активности фенибута, отличной от пирацетама, с чем связывают возможность его использования как средства выбора в условиях, требующих оптимального эмоционального и интеллектуально-мнестического состояния и высокого уровня работоспособности.

В. Э. Васар (1987) изучал спектр психотропной активности и действие на кортикальные функции фенибута в сравнении с аминалоном, пирацетамом и диазепамом у больных неврозами и соматогенными неврозоподобными состояниями.

В общей сложности препараты получали 196 больных на протяжении от 2 недель до 2 месяцев. Эффект препаратов оценивали при помощи унифицированных шкал. Для оценки их действия на кортикальные функции использовали ряд психологических тестов.

По данным автора, наиболее значительная динамика психического статуса больных была отмечена в первые две недели терапии применяемыми препаратами. Фенибут, как считает В. Э. Васар, по профилю клинического действия имеет большое сходство с ноотропными средствами и сочетает в спектре психотропной активности умеренно транквилизирующие и выраженные психоэнергизирующие свойства.

Анализируя собственные результаты и сопоставляя их с литературными данными, В. Э. Васар делает заключение о наличии у фенибута также неустойчивого седативного действия, которое проявляется в дозах, превышающих в 10—20 раз дозы диазепама. В суточных дозах 1,0—1,5 г седативное действие препарата мало выражено, определяется не у всех больных и быстро исчезает.

Гипнотическое действие фенибута по сравнению с диазепамом выражено незначительно, неустойчиво и зависит от синдромальной структуры состояния. Заметное улучшение сна под воздействием фенибута отмечено у больных с астеническим синдромом. При ипохондрическом синдроме нарушения сна нередко усиливаются.

В публикации указано, что транквилизирующее действие фенибута, оцениваемое по редукции тревоги, страха, повышенной эмоциональной возбудимости и фобических нарушений, наблюдали только у больных с астеническим синдромом. У больных с ипохондрическим и депрессивным синдромами транквилизирующее действие фенибута либо отсутствует, либо слабо выражено и быстро исчезает.

У фенибута в отличие от диазепама выявлены выраженные психоэнергизирующие свойства, проявляющиеся в ослаблении соб-

ственно астенических симптомов, повышении общей активности и инициативности.

Кроме клинического сходства фенибута с ноотропными препаратами было установлено, что этот препарат, так же как и пирацетам, влияет на кортикальные функции у больных неврозами — усиливает в ходе лечения возбуждательный процесс и улучшает его стабильность.

По данным автора, по действию на астеническую симптоматику, улучшению настроения и ослаблению навязчивых (фобических) и ипохондрических расстройств у больных неврозом с фобически-астеническим, депрессивно-астеническим, ипохондрически-астеническим синдромами изученные им ноотропные препараты можно расположить по мере убывания их эффективности в следующем порядке: фенибут, пирацетам, аминалон.

Следует подчеркнуть, что приведенная В. Э. Васаром (1987) градация выраженности психоэнергизирующих свойств ноотропных препаратов коррелирует, судя по антигипоксическому эффекту, с их нейрометаболической активностью в эксперименте (Р. У. Островская, 1983; Л. К. Ряго, 1983; Р. У. Островская и соавт., 1984).

У больных с соматогенными неврозоподобными состояниями исследуемые препараты располагались по выраженности терапевтического действия следующим образом (в порядке убывания): фенибут, диазепам, пирацетам, аминалон, а по скорости проявления терапевтического эффекта — диазепам, фенибут, пирацетам, аминалон.

Как и у пациентов с неврозами, фенибут, а также пирацетам и аминалон оказались наиболее эффективными при наличии астенической симптоматики.

На основании исследований, уточнивших спектр психотропной активности и кортикальные эффекты фенибута, автор считает, что этот препарат принадлежит к ноотропным средствам.

Предположение Л. С. Мехилане и соавт. (1984) о возможности использовать фенибут в условиях повышенного психофармакологического напряжения было полностью подтверждено К. Б. Магнитской* (1985) при изучении эффективности фенибута в условиях автономного плавания на яхтах, представляющего один из вариантов деятельности в экстремальных условиях. Психофизиологическое состояние команды при плавании в открытом море может иметь решающее значение для выживания, в чем существенную помощь могут оказать препараты, повышающие психо-физические возможности человека.

* Ассистент кафедры психиатрии ФУВ Волгоградского медицинского института. Работа выполнена под руководством профессора Г. В. Ковалева.

Исследов
ведено на 27
ранее была
нибута равня
торный прием
по субъектив
тов (оценка у
бергеру, степ
жективный цв

Противоук
чаев) оценили
ное и 2 (7,5%
В действии
активирующий
лизирующий.

Активирую
фенибута и про
шалась двигате
физической мо
вегетативная си
более эффектив
но лабильных ли
можностями и у
приятные резуль
ных с неудовлет
зависимо от личн
проявлялся тран
лении чувства ус
дений.

По данным С
«слепое» изучение
и плацебо на мод
чаемые препараты
расположить в сле
плацебо.

Благоприятное
или Н. А. Власов
применяли у 8 здо
тического генеза. Э
бути на фоне адап

По результатам
установлено, что по
увеличению общей

Исследование антистрессорного действия фенибута было проведено на 27 участниках длительного морского похода, у которых ранее была обнаружена склонность к морской болезни. Доза фенибута равнялась 0,25 г. При отсутствии эффекта разрешался повторный прием препарата. Действие изучаемого средства оценивали по субъективному отчету и при помощи ряда психологических тестов (оценка уровня реактивной и личностной тревожности по Спилбергеру, степени конфликтности по методике Розенцвейга, проективный цветовой тест Люшера).

Противоукачивающее действие фенибута 21 человек (77,7% случаев) оценили как значительное, 4 (14,8% случаев) — как умеренное и 2 (7,5% случаев) — как малозначительное.

В действии фенибута 25 человек отметили 2 периода: первый — активирующий с противоукачивающим эффектом, второй — транквилизирующий.

Активирующий период начинался через 15—20 мин после приема фенибута и продолжался на протяжении 2—4 часов. При этом улучшалась двигательная активность, облегчались работа, требующая физической мобилизации, и процесс принятия решений, исчезала вегетативная симптоматика, свойственная морской болезни. Наиболее эффективным было использование фенибута у эмоционально лабильных личностей с удовлетворительными адаптивными возможностями и у эмоционально уравновешенных лиц. Менее благоприятные результаты были получены у лиц эмоционально лабильных с неудовлетворительными адаптивными возможностями. Независимо от личностных особенностей спортсменов у них отчетливо проявлялся транквилизирующий период, выражающийся в наступлении чувства успокоения и последующем глубоком сне без сновидений.

По данным С. С. Лосева и соавт. (1983), проводивших двойное «слепое» изучение фенибута в сравнении с пирацетамом, диазепамом и плацебо на модели экзаменационного стресса у 40 человек, изучаемые препараты по силе стресс-протективного действия можно расположить в следующем порядке: пирацетам, диазепам, фенибут, плацебо.

Благоприятное влияние фенибута на структуру ночного сна выявили Н. А. Власов и соавт. (1979). Препарат в дозе 10 мг перед сном применяли у 8 здоровых лиц и 20 больных с нарушением сна невротического генеза. Электрополиграфические исследования осуществляли на фоне адаптационной ночи и после недельного приема фенибута.

По результатам электрополиграфических исследований было установлено, что под влиянием препарата наблюдается тенденция к увеличению общей продолжительности ночного сна за счет прироста

дельта-сна и быстрого сна при снижении поверхностного сна. При этом не было отмечено осложнений и побочных явлений, и также негативного влияния фенибута на дневную работоспособность.

Под влиянием разового приема фенибута длительность ночного сна увеличилась на 27,5 мин, а после недельного курса лечения — на 39,8 мин.

Проведено сравнительное изучение влияния на сон человека фенибута, оксибутирата натрия и этаминала натрия с использованием многопрофильной шкалы опроса и специальных анкет. Изучаемые препараты применяли в дозах 1,0; 2,0 и 0,1 мг соответственно.

В результате исследования было установлено, что по эффективности действия на динамику показателей, характеризующих снотворное действие препаратов (выраженное желание спать после их приема, необходимая глубина сна, достаточность сна, быстрое и привычное пробуждение, положительная оценка самочувствия после пробуждения), их можно расположить в следующем порядке (по убыванию эффективности): фенибут, оксибутират натрия, этаминал натрия.

Эффект фенибута, по мнению исследователей, обусловлен его транквилизирующими свойствами. Полученные результаты, как считают исследователи, позволяют рекомендовать использование фенибута с целью коррекции расстройств сна у больных неврозами, а также у здоровых лиц в особо экстремальных условиях.

Особый интерес представляют публикации о влиянии фенибута на динамику психических расстройств при различных нозологических формах сосудистой патологии мозга.

Н. А. Андреев и соавт. (1983) оценивали эффективность фенибута у 143 больных гипертонической болезнью (I стадия), протекающей без выраженной психопатологической симптоматики, с преобладанием неглубоких «непсихотических» нарушений в рамках невротических синдромов — с преимущественно эмоциональной лабильностью (68 человек) и астеническим синдромом (75 человек). Терапевтическую активность фенибута (суточная доза — 750 мг) сравнивали с эффективностью пирацетама и тазепама, принимаемых соответственно в дозах 2400 и 30 мг в комбинации с 25 мг гипотиазида и 60 мг обзидана. Курс лечения — 30 дней.

Как видно из таблицы 33, редукция психопатологической симптоматики более устойчива в группе больных с эмоциональной лабильностью, получавших фенибут, и у пациентов с преимущественно астеническими расстройствами, принимавших пирацетам. Соответственно успешное использование этих препаратов при сосудистых заболеваниях мозга, исчерпывающихся невротическим уровнем расстройств, должно основываться на идентификации конкретного психопатологического синдрома.

Препарат

Фенибут

Пирацетам

Тазепам

Всего

Примечания: Эл

АС

(+)

(+)

(0)

хиче

(-)

В публикации
жении системного
чивость снижения
и психоорганичес
на через 3 контро
ной лабильностью,
нической симптома
Полученные рез
временная диагнос
ной сосудистой пат
дальнейшего развит
В сложном ком
инфарктом миокард
абилитации, поскол
процессе заболевания
чение болезни, отри
таций в целом (В.
Д. И. Дорошенко
ного из нас изучал

Ассистент кафедры

Таблица 33

Эффективность изучаемых средств
при невротических расстройствах
у больных гипертонической болезнью

Препарат	Количество больных		Эффективность терапии			
	ЭЛ	АС	++	+	0	—
Фенибут	29		27	1	1	—
		32	5	21	6	—
Пирацетам	29		12	15	—	2
		32	28	4	—	—
Тазепам	10		2	4	4	—
		11	2	3	5	1
Всего	68		41	20	5	2
		75	35	28	11	1

Примечания: ЭЛ — эмоциональная лабильность;

АС — астенический синдром;

(++) — полное исчезновение невротической симптоматики или ее значительное уменьшение;

(+) — частичное уменьшение невротических расстройств;

(0) — отсутствие субъективных и объективных изменений в психическом статусе больных;

(—) — ухудшение состояния больных

В публикации приведены данные о достоверном ($p < 0,05$) снижении системного артериального давления у всех больных. Устойчивость снижения артериального давления психопатологической и психоорганической симптоматики наиболее отчетливо выявлена через 3 контрольных месяца в группе больных с эмоциональной лабильностью, получавших фенибут, и у пациентов с астенической симптоматикой, принимавших пирацетам.

Полученные результаты имеют особое значение, поскольку своевременная диагностика и лечение начальных проявлений церебральной сосудистой патологии чрезвычайно важны для профилактики дальнейшего развития заболевания.

В сложном комплексе восстановительного лечения больных инфарктом миокарда важное место принадлежит психической реабилитации, поскольку психические расстройства, возникающие в процессе заболевания, неблагоприятно влияют на клиническое течение болезни, отрицательно сказываются на результатах реабилитации в целом (В. П. Зайцев, 1976, 1981; Ю. В. Зимин, 1979).

Д. И. Дорошенко* (1985) под руководством и при участии одного из нас изучал в сравнительном аспекте влияние фенибута

* Ассистент кафедры терапии ФУВ Волгоградского медицинского института.

и мебикара на кардио- и гемодинамику и психический статус больных инфарктом миокарда в раннем восстановительном периоде. 98 мужчинам с трансмуральным и крупноочаговым инфарктом миокарда на втором этапе реабилитации назначали на фоне традиционно проводимой терапии фенибут (1,5 г в сутки) и мебикар (2,25 г в сутки). Эффективность терапии оценивали через 10—15 дней.

Нарушения психики у больных не достигали степени психоза и проявлялись в большинстве случаев (82,6%) в виде кардиофобии, повышенного чувства тревоги, ипохондрии и астении. На фоне лечения указанными психотропными препаратами отмечено улучшение психического состояния почти у всех больных, что проявлялось уменьшением соматических жалоб, снижением ипохондрической фиксации на состоянии своего здоровья, улучшением настроения, сна.

Автором показана необходимость дифференцированного назначения фенибута и мебикара в зависимости от типа сердечно-сосудистых расстройств, а также возможность более широкого использования фенибута по сравнению с мебикаром из-за лучшей переносимости этого препарата.

При оценке эффективности терапии фенибутом по сравнению с пирацетамом у больных шизофренией и маниакально-депрессивным психозом — 23 и 7 человек соответственно, с психотическими расстройствами аффективного круга (различные в феноменологическом отношении затяжные депрессивные расстройства, продолжительностью более 1 года) М. К. Цауне и соавт. (1983) установили, что применение фенибута в целом оказывает менее благоприятное воздействие на состояние этих больных. Вместе с тем фенибут, используемый в суточных дозах от 0,5 до 1,25 г, положительно влияет на регуляцию ритма сна и бодрствования у больных депрессией, в частности, при выраженных сдвигах ночного сна к утренним часам, мешающих больным приспособиться к нормальному дневному ритму.

Ряд публикаций содержит сведения об успешном применении фенибута в детской психиатрической практике.

Поскольку транквилизаторы бензодиазепинового ряда из-за выраженного седативного миорелаксирующего и возможного гипоксического действия вызывают у детей существенное угнетение поведенческой активности и интеллектуально-мнестических функций, существенная роль отводится поиску препаратов, терапевтический эффект которых сопровождается минимальным числом побочных эффектов.

С этой целью Ю. А. Лийвасяги и соавт. (1983) проводили изучение фенибута у 74 детей в возрасте от 2 до 11 лет: страдающих невро-

зом — 26 больных
ческих заболеваний
рологическим ра
патохарактероло
парат изучали в
ляли по формуле
нивали регистра
специально разра
Лучшие резул
неврозе и невро
скими заболеваниями
терологическом р
были незначитель
Авторы выдели
мого средства 4 м
зугипнотический
В публикации
динамики отдельн
дни лечения отм
пряжения, страха
дисфории. Одновр
вышение активност
и учебе, уменьшен
Транквилизиру
фенибута наблюда
Особое вниман
эффект фенибута
дни его применения
тельности, тревог
действия фенибута
Эугипнотическо
а седативный эффе
1,0 г в сутки.
Учитывая сказа
чением этих авторо
выполнять их пов
средством выбора п
практике.
В настоящее вре
у больных хроничес
алкогольного абсти
1971; А. М. Аадамсс
и др.).
И. Г. Ураков и

зом — 26 больных, невротическими расстройствами при соматических заболеваниях — 25 больных, психогенным патохарактерологическим развитием личности — 17 больных, соматогенным патохарактерологическим развитием личности — 16 больных. Препарат изучали в амбулаторных условиях. Дозу фенибута определяли по формуле Г. Ленарат (1959). Клиническое состояние оценивали регистрируя динамику психопатологических симптомов в специально разработанных унифицированных картах.

Лучшие результаты лечения фенибутом получены у детей при неврозе и невротических расстройствах, вызванных соматическими заболеваниями. При психогенном и соматогенном патохарактерологическом развитии личности результаты лечения фенибутом были незначительны.

Авторы выделяют в спектре психотропной активности изучаемого средства 4 компонента: транквилизирующий, активирующий, эугипнотический и седативный.

В публикации также приведена последовательность обратной динамики отдельных психопатологических расстройств. В первые дни лечения отмечается исчезновение тревоги, внутреннего напряжения, страха, уменьшение раздражительности, утормости, дисфории. Одновременно наблюдается оживление интересов, повышение активности, желания и побуждения к игровой деятельности и учебе, уменьшение психической и соматической астении.

Транквилизирующий и активирующий компоненты в действии фенибута наблюдали у 82% больных.

Особое внимание авторы обращают на то, что активирующий эффект фенибута в отличие от пираретама наблюдается в первые дни его применения и иногда сопровождается усилением раздражительности, тревоги и беспокойства. Максимум активирующего действия фенибута наступает к концу 2-й недели лечения.

Эугипнотическое действие фенибута наблюдали у 45% больных, а седативный эффект — у 11 из 74 детей, как правило, в дозе выше 1,0 г в сутки.

Учитывая сказанное выше, имеет смысл согласиться с заключением этих авторов, считающих, что фенибут, не мешающий детям выполнять их повседневные нормальные обязанности, является средством выбора при лечении невротических расстройств в детской практике.

В настоящее время имеются сообщения о применении фенибута у больных хроническим алкоголизмом, в частности, для купирования алкогольного абстинентного синдрома (И. Г. Ураков и соавт., 1971; А. М. Адамсоо и соавт., 1983; Р. А. Андресиня и соавт., 1984; и др.).

И. Г. Ураков и соавт. (1971) изучали действие фенибута у 50

больных, страдающих хроническим алкоголизмом, с давностью заболевания от 3 до 20 лет. Препарат назначали в период острой алкогольной абстиненции с первого дня в дозах от 0,6 до 1,2 г в сутки.

Практически у всех больных было отмечено снижение функции печени (повышение билирубина в сыворотке крови до 1,0 мг %, прямая реакция), изменения со стороны сосудов и сердца (от вегетативно-сосудистых сдвигов до мерцательной аритмии и нарушения кровоснабжения миокарда).

В зависимости от получаемой дозы препарата и способов его применения авторы выделяют 3 группы больных.

В 1-й группе больных (24 человека), получавших 0,6 г фенибута в сутки (по 0,2 г 3 раза в день), не было отмечено влияния этого препарата на аффективную сферу, длительность алкогольной абстиненции и расстройства сна. Только при комбинации изучаемого средства с небарбитуровыми снотворными (ноксирон) наблюдалось уменьшение выраженности агрипнических расстройств — более быстрое засыпание и увеличение продолжительности сна.

Во 2-й группе (12 больных), принимавших изучаемый препарат в суточной дозе 1,0 г (0,4 г днем и 0,6 г на ночь), отмечено уменьшение тревожного беспокойства, чувства внутреннего напряжения, неврастеноподобных проявлений, улучшение сна, снижение тремора рук, гипергидроза и других вегетативных нарушений. Действие фенибута было относительно кратковременным — 2—3 часа. Описанное улучшение состояния в полном объеме отмечалось не у всех больных, а для нормализации сна требовалось дополнительное назначение снотворных средств, дозы которых при этом были значительно снижены.

Наибольший терапевтический эффект был достигнут у больных 3-й группы (14 человек), применявших фенибут в суточной дозе 1,2 г (по 0,2; 0,4 и 0,6 г). Редукция аффективных расстройств отличалась значительной выраженностью, и сон восстанавливался в течение 3—5 дней без дополнительного назначения снотворных. Длительность алкогольной абстиненции сокращалась на 1—2 дня — быстрее исчезал вегетативный комплекс абстиненции.

Динамические биохимические и электрокардиографические обследования больных показали тенденцию к восстановлению функций печени и сердечной деятельности.

Незначительные побочные явления (сухость в горле, кратковременная одышка, головокружение), отмеченные у 4 больных, прошли спонтанно без уменьшения дозы препарата.

Авторы, анализируя полученные результаты, считают, что фенибут является мягким транквилизатором, почти не имеющим противопоказаний к назначению и не обладающим побочными

эффектами. Однов
назначать препара
аффективных рас
гольной абстинен
К сожалению,
влияния фенибута
стержневых симпто
К. С. Ратнер (1
зования фенибута
тании с психотерап
По мнению Р.
включения фенибут
гольного делирия
антигипоксического
менения фенибута
разной тяжести. П
состояния был по
лось приподнятое,
Авторы считают
мого препарата на
расстройств определ
лептиками и оксibu
кого наркотического
новению и нарастани
путях и возникновен
щих и утяжеляющи
Легкое транквили
парата на фоне инт
гидратационной, си
ный выход даже пр
рия.
Сермион. О пр
тике существуют ед
чена эффективность
синдроме сосудисто
1987).
Г. Мичели и соав
лии в течение семи
нии сермиона в сра
больных с психоор
нием снижения умст
Сермион назначали
436 больным на прот
до или после назнач

эффектами. Одновременно сделано заключение о необходимости назначать препарат в дозе не менее 1,0 г в сутки для купирования аффективных расстройств и нарушения сна в период острой алкогольной абстиненции.

К сожалению, в этом исследовании не была проведена оценка влияния фенибута на динамику влечения к алкоголю — один из стержневых симптомов алкогольного абстинентного синдрома.

К. С. Ратнер (1971) также указывает на эффективность использования фенибута при хроническом алкоголизме, особенно в сочетании с психотерапевтическим воздействием.

По мнению Р. А. Андресиня и соавт. (1984), основанием для включения фенибута в комплекс медикаментозного лечения алкогольного делирия служит наличие у него транквилизирующего, антигипоксического и ноотропного действия. Опыт авторов в применении фенибута охватывает 35 больных с алкогольным делирием разной тяжести. При лечении фенибутом выход из делириозного состояния был постепенным. У большинства больных отмечалось приподнятое, благодушное настроение.

Авторы считают, что относительно мягкое действие изучаемого препарата на динамику психических и сомато-вегетативных расстройств определяют его преимущества по сравнению с нейролептиками и оксибутиратом натрия. Фенибут не вызывает глубокого наркотического сна, миорелаксации, способствующих возникновению и нарастанию застойных явлений в легких, мочевыводящих путях и возникновению в них воспалительных процессов, осложняющих и утяжеляющих течение алкогольного делирия.

Легкое транквилизирующее и антигипоксическое действие препарата на фоне интенсивной терапии (дезинтоксикационной, гидратационной, симптоматической) обуславливают благоприятный выход даже при лечении тяжелых форм алкогольного делирия.

Сермион. О применении сермиона в психиатрической практике существуют единичные публикации. Наиболее подробно изучена эффективность этого препарата при психоорганическом синдроме сосудистого генеза (Г. Мичели и соавт., 1987; А. Молья, 1987).

Г. Мичели и соавт. (1987) приводят данные о проводимом в Италии в течение семи лет двойном перекрестном «слепом» исследовании сермиона в сравнении с плацебо. Для исследования отбирали больных с психоорганическим церебральным синдромом, с наличием снижения умственной деятельности (возраст от 55 до 80 лет). Сермион назначали в суточных дозах 60 мг (по 20 мг 3 раза в день) 436 больным на протяжении от 2 до 12 месяцев. Плацебо применяли до или после назначения изучаемого препарата. Динамику состоя-

ния больных оценивали при помощи унифицированных оценочных шкал — гериатрическая оценочная шкала и профиль полярности. Кроме клинической оценки состояния больных проводили запись церебральных изменений, используя компьютеризированный электроэнцефалограф.

В результате применения сермиона было отмечено улучшение состояния (по данным отдельных исследователей) в 20%, 23%, 26%, 25% и 28% случаев, при использовании плацебо состояние больных улучшалось соответственно в 5%, 17%, 18%, 9% и 2% случаев. Различие в результатах статистически достоверно.

В сообщении приведены данные о целенаправленно проводимом исследовании эффективности сермиона в зависимости от продолжительности его применения. Было показано, что процентное различие между результатами лечения сермионом и плацебо увеличивается при продолжительном приеме препарата.

Из данных табл. 34 отчетливо видно, что с увеличением курса лечения различия в результатах эффективности между сермионом и плацебо становятся более значительны. Полученные результаты, таким образом, свидетельствуют о необходимости длительного применения препарата сермион.

Незначительная токсичность препарата обуславливает возможность его продолжительного использования. При применении сермиона у 480 больных было обнаружено 13 побочных эффектов (головокружение, гипертермия, желудочные боли), в то время как при использовании плацебо у 479 больных отметили 21 побочный эффект (головокружение, церебральная ишемия, желудочные боли).

А. Моля (1987) также сообщает об улучшении нейропсихологических показателей у больных с сосудистым психоорганическим синдромом с мягким или умеренным снижением умственных способностей. Основное действие препарата, по мнению А. Моля, проявляется в нарастании у больных уровня бодрствования. При проведении двойного «слепого» перекрестного исследования сермиона в сравнении с плацебо было установлено, что активизация психического состояния 20 больных тесно коррелирует с улучшением имеющихся сосудистых нарушений, оцениваемых при помощи электроэнцефалографии.

Приведенные данные безусловно свидетельствуют о возможности использовать сермион для лечения пациентов с невыраженными дементными расстройствами на фоне сосудистых поражений центральной нервной системы.

Кавинтон. Особенности фармакологического действия кавинтона (см. гл. 1), а также многочисленные данные о его благоприятном влиянии на психические расстройства у неврологических боль-

исполн
учит
Суммарное значение
Расстройства познания
Аффективные нарушения
Апатия
Межличностные взаимоотношения
Соматические функции

ных (Н. В. Лебеде
соавт., 1979; Л. Д.
1983) обуславлива
лиза результатов
тике.

В одной из пер
ведены сведения
психоорганическим
ного было отмечен
ний, а в остальных
применявшие изуч
тяжении длительн
что при психоорга
по сравнению с со
без выраженных п
кавинтона в этих
психоорганически
стояние церебров

Действие кави
после начала тера
ся уменьшение ут
ловокружения и г
В обзорной пу
рально противопс
кавинтона у боль
генеза.

Автор ссылает
Абрани), получи
40—50% случаев.
В собственном
6 месяцев у 256 б
генеза, было уста

Таблица 34

Различие между результатами
использования сермиона и плацебо (в процентах)

Учитываемые факторы	Сроки наблюдения	
	3 месяца	6 месяцев
Суммарное значение	12,4	22,3
Расстройства познания	12,2	19,3
Аффективные нарушения	11,0	19,1
Апатия	14,2	23,3
Межличностные взаимоотношения	15,1	26,6
Соматические функции	8,2	20,6

ных (Н. В. Лебедева и соавт., 1979; Э. Порколаб, 1979; Е. Чандра и соавт., 1979; Л. Д. Иткина и соавт., 1983; Е. Н. Козлова и соавт., 1983) обуславливают необходимость проведения критического анализа результатов применения кавинтона в психиатрической практике.

В одной из первых публикаций (Е. Чандра и соавт., 1979) приведены сведения об эффективности кавинтона у 14 больных с психоорганическим синдромом сосудистого генеза: у одного больного было отмечено ухудшение состояния, у шести — без изменений, а в остальных случаях — незначительное улучшение. Авторы, применявшие изучаемый препарат в дозах 15—30 мг внутрь на протяжении длительного времени (до 10 месяцев), приходят к выводу, что при психоорганическом синдроме получен минимальный эффект по сравнению с сосудистыми заболеваниями ЦНС, протекающими без выраженных психических расстройств. Низкую эффективность кавинтона в этих случаях Е. Чандра и соавт. связывают с тем, что психоорганические синдромы представляют собой «конечное состояние цереброваскулярных заболеваний».

Действие кавинтона обычно проявляется через 1—2 недели после начала терапии, и в случаях улучшения состояния отмечается уменьшение утомляемости, эмоциональной неустойчивости, головокружения и головной боли.

В обзорной публикации А. Собора (1983) приведены диаметрально противоположные данные о терапевтической активности кавинтона у больных с психоорганическим синдромом сосудистого генеза.

Автор ссылается на работы венгерских исследователей (Ковач, Абрани), получивших хороший эффект у этих больных в 40—50% случаев.

В собственном исследовании А. Собора, продолжавшемся до 6 месяцев у 256 больных с психоорганическим синдромом разного генеза, было установлено, что эффект кавинтона выявляется уже

на 3-й неделе лечения, статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение выраженности анализируемых признаков (расстройство сознания, нарушение внимания, психическая утомляемость, эмоциональная лабильность, тревога, нарушение памяти и др.) отмечено к концу 3—6-месячного курса терапии. Наилучшие клинические результаты наблюдали при расстройствах сознания, внимания и памяти, менее отчетливо происходило улучшение интеллектуальных функций, эмоционально аффективных нарушений. Особо А. Собор выделяет необходимость продолжительного (месяцами) лечения препаратом кавинтон для достижения регресса психических симптомов.

Клинические наблюдения А. Собора подтверждены данными оценки динамики состояния больных при помощи тестов Юнга, Бурдона, Раншбурга-Циена и других, что безусловно свидетельствует о высокой надежности полученных им результатов.

Особый интерес представляют исследования западногерманских ученых (Р. Фридзл и соавт., 1987), оценивших эффективность кавинтона в терапии психоорганического синдрома у пожилых больных. В условиях двойного «слепого» опыта с плацебо у 217 пациентов с психоорганическим синдромом (тяжесть синдрома: легкая — 75% больных, средней тяжести — 25% больных) после 2-недельного периода «вымывания» кавинтон применяли в течение 12 недель в дозах 15, 30 и 60 мг в сутки и плацебо по 1 капсуле 3 раза в день. Пациенты отбирались случайно в амбулатории, и их состояние регистрировали 49 врачей при помощи ряда шкал — краткая проба продуктивности, шкала депрессии Эрлангера, индекс удовлетворенности жизнью и других, а также специально разработанной стандартной анкеты. По окончании курса лечения было установлено статистически достоверное различие в эффективности кавинтона и плацебо (при использовании 60 мг кавинтона в сутки).

Во второй части публикации авторы приводят данные, свидетельствующие о необходимости многомесячного использования кавинтона у больных с психоорганическим синдромом. Это заключение обосновано 12-месячными наблюдениями за динамикой состояния больных (201 человек) в условиях двойного «слепого» опыта в сравнении с плацебо.

Более подробно изучено влияние кавинтона на состояние пожилых больных с психическими расстройствами сосудистого генеза в работе советских исследователей А. У. Тиболовой и соавт. (1982), применявших этот препарат у 25 пациентов (атеросклероз и гипертония — 15 человек, атеросклероз — 7 человек, гипертония — 3 человека) в возрасте от 57 до 82 лет. Психические нарушения у 21 больного были представлены дефицитарными психоорганическими расстройствами (психоорганический синдром в виде невыраженной

амнестической деменции — 10 человек, Корсаковский синдром — 9 человек, Альцгеймеровский синдром — 2 человека), у 4 больных преобладали явления тревожно-депрессивно-ипохондрического синдрома.

Лечение кавинтоном проводили курсами от 3 до 10 недель, назначая препарат в дозах 20—40 мг в сутки в начале курса внутрь, затем внутримышечно.

Клиническая оценка эффективности препарата сочеталась с целенаправленным изучением его влияния на интеллектуально-мнестические функции.

Улучшение состояния было отмечено только у 9 больных (36% случаев) с психоорганическим синдромом и проявлялось в повышении общей активности и социально-трудовой адаптации больных. Интеллектуально-мнестические расстройства наиболее интенсивно восстанавливались у больных с негрубо выраженной амнестической деменцией.

В остальных случаях дефицитарных психоорганических расстройств, как и при сложном тревожно-депрессивно-ипохондрическом синдроме, какого-либо заметного улучшения состояния после окончания курса лечения кавинтоном не наблюдали.

По всей вероятности, одним из факторов невыраженной эффективности кавинтона является слишком короткий курс лечения этим препаратом.

Наши наблюдения (А. П. Музыченко, 1986) свидетельствуют о возможности использования кавинтона в качестве дополнительного средства оптимизации терапии депрессивных больных.

Кавинтон изучали в двух группах депрессивных больных (по 30 человек каждая), получавших антидепрессанты (азафен, миансерин, вивалан, тразодон) в комбинации с кавинтоном (1-я группа) или одни тимоаналептики (2-я группа). Изучаемый препарат назначали в суточных дозах от 10 до 30 мг внутрь. Между пациентами 1-й и 2-й групп существовало равномерное распределение с учетом основных факторов, оказывающих влияние на эффективность терапии антидепрессантами. Состояние больных шизофренией, МДП, реактивной депрессией, органическим заболеванием ЦНС и психопатией определялось неглубокой или средней глубины депрессией со сложной клинической картиной, с преобладанием тревожного или тревожно-дисфорического аффекта, со склонностью к фиксации на свойственных депрессии сомато-вегетативных расстройствах и переработке реальных ощущений. Многочисленные жалобы больных имели характер сверхценных опасений о своем здоровье, отличались изменчивостью и отчасти подвергались коррекции. Состояния больных приближались к описанной в литературе депрессии позднего возраста, которая, как известно, имеет тен-

денцию к затяжному течению и отличается резистентностью к лечению антидепрессантами.

Эффект от применения препаратов у больных 1-й и 2-й групп начал выявляться уже с 3—5-го дня от начала их назначения. С 7—10-го дня лечения стала заметной разница в обратной динамике отдельных психопатологических расстройств и в поведении больных выделенных групп. У пациентов 1-й группы отмечена более интенсивная динамика соматической и вегетативной симптоматики, более отчетливое улучшение интеллектуально-мнестических расстройств, социальной и трудовой адаптации, чем во 2-й группе больных. Поэтому, несмотря на одновременность (к концу 4-й недели лечения) редукции депрессивного аффекта у всех больных, остающаяся у пациентов 2-й группы фиксация на сопровождающих депрессию переживаниях и ощущениях в значительной степени оказывала негативное влияние на эффективность терапии.

В целом по истечении 1-го месяца с начала терапии положительные результаты были получены в 1-й и 2-й группах соответственно в 63,3% и 43,3% случаев. При этом хорошие и удовлетворительные результаты отмечены в 23,3% и 40% случаев в 1-й группе и в 10% и 33,3% случаев — во 2-й группе.

Полученные нами данные согласуются с результатами лечения депрессивных больных, описанных А. Собором (1983). В его обзорной публикации сообщается, что Кашшан и соавт. получили «отличный эффект» при сочетании кавинтона с тримипрамином у 78 атеросклеротических больных с депрессией.

Благоприятное влияние кавинтона на депрессивных больных, по нашему мнению, отчасти можно объяснить его положительным влиянием на мозговой кровоток, скорость которого снижается при депрессии по сравнению с периодами ремиссии (А. J. Rush et al., 1982; P. Uytendhoef et al., 1983). Кроме того, безусловно имеет значение выявленное у кавинтона свойство повышать уровень аденлатциклазы (Л. Спорни и соавт., 1979), которая, по современным представлениям, принимает участие в регуляции физиологических эффектов центральных нейромедиаторов на постсинаптическом уровне, принимая, таким образом, участие в синаптической передаче (P. Greengard, 1976).

Пикамилон. При изучении пикамилон в психиатрических клиниках (Институте клинической психиатрии ВЦПЗ АМН СССР, Ленинградском психоневрологическом институте им. В. М. Бехтерева, на кафедрах психиатрии Львовского мед. института, УДН им. П. Лумумбы, ВМОЛА им. С. М. Кирова) были выявлены особенности действия препарата, сближающие его с ноотропами, транквилизаторами и стимуляторами. Анализ данных психиатрических кли-

ник был проведен А.
(1989).

При различного
как психической, так
ствовал восстановле
ности: улучшал обще
ние, восприятие и з
возможностях.

Наиболее эффек
больных с расстрой
торых ведущее место
астеноипохондричес
страха, тревоги, нап
истощаемости, сниж
нальной и вегетатив

Назначение преп
недели приводило к
симптоматики. Наря
(повышение психиче
чества операционно
мания, настроения,
как результат, повы
транквилизирующие
ности, гиперестезии.

Для транквилиз
оказалось отсутстви
нента. Клиницисты
миорелаксации.

Высокая эффек
побочных эффектов
основанием для ре
жилых и ослабленн

При лечении бол
ционной депрессией
ной дозе 0,06—0,12
чение 1—3 месяцев,
водимой терапией.
большинства исслед
психотропных лекар
ванной с изучаемым
мечена более уско
стройств при вклю
психических больн
рапией.

ник был проведен А. П. Музыченко и Р. П. Кругликовой-Львовой (1989).

При различного типа астенических расстройствах как в рамках психической, так и соматической патологии пикамилон способствовал восстановлению физической и психической работоспособности: улучшал общее состояние, настроение, сон, повышал внимание, восприятие и запоминание информации, уверенность в своих возможностях.

Наиболее эффективным оказалось использование пикамилона у больных с расстройствами невротического уровня, в структуре которых ведущее место занимали астенические, астенодепрессивные, астеноипохондрические нарушения, сопровождаемые проявлениями страха, тревоги, напряжения, повышенной утомляемости, быстрой истощаемости, снижением активности, работоспособности, эмоциональной и вегетативной неустойчивости, нарушением сна.

Назначение препарата в дозе 0,06—0,15 г в сутки уже через 1—2 недели приводило к значительной или полной редукции указанной симптоматики. Наряду со стимулирующим действием пикамилона (повышение психической и моторной активности, скорости и качества операционной деятельности, улучшение концентрации внимания, настроения, уменьшение тревоги, раздражительности и, как результат, повышение работоспособности) были выявлены его транквилизирующие свойства (уменьшение тревоги, раздражительности, гиперестезии, улучшение сна).

Для транквилизирующего действия препарата характерным оказалось отсутствие или слабая выраженность седативного компонента. Клиницисты также указывали на отсутствие симптомов миорелаксации.

Высокая эффективность пикамилона и незначительное число побочных эффектов, выявленных при его использовании, явились основанием для рекомендации к применению пикамилона у пожилых и ослабленных больных.

При лечении больных невротическими, циклотимией, МДП, инволюционной депрессией и шизофренией пикамилон применяли в суточной дозе 0,06—0,12 г (максимальные суточные дозы до 0,2 г) в течение 1—3 месяцев, как правило, в комбинации с традиционно проводимой терапией. Использование пикамилона, по заключению большинства исследователей, дало возможность уменьшить дозы большинства лекарственных средств, используемых в комбинированной с изучаемым препаратом терапии. Одновременно была отмечена более ускоренная редукция психопатологических расстройств при включении пикамилона в комбинированное лечение психических больных по сравнению с традиционно проводимой терапией.

Пикамилон оказался также эффективен при психоорганических синдромах различного генеза — астеноорганический синдром — при церебральном атеросклерозе, последствиях черепно-мозговой травмы, интоксикационных поражениях головного мозга. Улучшение состояния у этой группы больных отмечали уже к концу 1-й недели лечения. Исчезали головные боли, шум, тяжесть в голове, головокружение, повышалась активность, работоспособность, выравнивалось настроение, уменьшались вегетативные расстройства. Изучаемый препарат использовали в суточных дозах 0,05—0,2 г курсами продолжительностью 3—4 недели с их повторением 1—2 раза в году.

Применение препарата у больных алкоголизмом приводило к купированию многих симптомов в период абстиненции, особенно таких, как вялость, разбитость, слабость, суетливость, тревожность. Пикамилон уменьшал тяжесть и выраженность абстинентного синдрома, не укорачивая его продолжительность. Специфического воздействия пикамилон в клинике на влечение к алкоголю не установлено, однако его психоэнергизирующее, транквилизирующее действие может быть использовано при появлении в ремиссии вегетоневротических и эмоциональных расстройств, поэтому целесообразно проводить у больных хроническим алкоголизмом в ремиссии превентивные курсы терапии пикамилоном продолжительностью 2—3 недели в суточной дозе 0,06—0,15 г.

Эффективность пикамилон сравнивали с эффективностью других, близких по действию препаратов: пирацетамом, феназепамом, седуксеном, кавинтоном, компламином и папаверином. Имея некоторые черты сходства с каждым из них, пикамилон отличается по спектру специфического терапевтического действия.

Так, при сравнении с пирацетамом отмечен более выраженный психостимулирующий эффект у пикамилон. Пикамилон в меньшей степени восстанавливает память (пирацетам быстрее и в большей степени восстанавливает мнестические функции), однако он быстрее и полнее нормализует поведение больных, уменьшает растерянность, беспокойство, тревогу. Больные после пикамилон чувствовали себя активнее, бодрее, крепче, быстрее исчезали головокружение и тремор. Больные в большинстве случаев отдали предпочтение пикамилому, а не пирацетаму. Некоторые из клиницистов объясняют это тем, что пирацетам не уменьшает возбуждения, нарушения сна, не вызывает такой быстрый и выраженный, как пикамилон, эффект на мозговой кровоток.

Другие клиницисты отмечают, что пикамилон удачно сочетает терапевтические свойства пирацетама и феназепама.

При сравнении с элениумом, седуксеном и феназепамом преимуществом пикамилон является отсутствие миорелаксации, сонли-

вост и вялости при
рующих свойствах.
По влиянию на
отличается от пири
нием эффекта.
В. Н. Краснов и А.
на материале 27 боль
62 лет.

Нозологическая ха
зофрения — 12, в то
шубообразная, состоя
ными нарушениями —
сивная фаза — 5; рез
мозга травматическог
синдромом — 3, с асте
ванные психогенные
ский синдром наблю
ции. Следует подчерк
место резидуальная
Синдромологически
17 наблюдениях, как

Пикамилон приме
гими психотропными с
терапии фоне. Терапе
его влиянию на следу
возможного или апатичес
депрессивном эффект
гиперестезия и неуст
тельной заторможенн
и физической продук
вегетативная неустойч

Таким образом, р
лона, проведенного В.
тельствуют о преимущ
женном стимулирующ
малых и средних доз
(100—140 мг/сутки)
мулирующее действие
до развития психотич
рующей эффект пика
ных» транквилизатор
подтвержден. Можно
пикамилон на интел
за счет стимулирующе

ности и вялости при менее выраженных собственно транквилизирующих свойствах.

По влиянию на алкогольный абстинентный синдром препарат отличается от пиридитола и пираретама более быстрым наступлением эффекта.

В. Н. Краснов и А. И. Нисс (1989) изучали действие пикамила на материале 27 больных (14 женщин и 13 мужчин) в возрасте 20—62 лет.

Нозологическая характеристика больных была следующей: шизофрения — 12, в том числе вялотекущая неврозоподобная — 9, шубообразная, состояние неустойчивой ремиссии с неврозоподобными нарушениями — 3; маниакально-депрессивный психоз, депрессивная фаза — 5; резидуальные органические поражения головного мозга травматического генеза — 7, в том числе с неврозоподобным синдромом — 3, с астенодепрессивным синдромом — 4; протрагированные психогенные депрессии — 2. У 1 больной астеноорганический синдром наблюдался в рамках гепатолентикулярной дегенерации. Следует подчеркнуть, что у 7 больных шизофренией имела место резидуальная церебрально-органическая недостаточность. Синдромологически состояние оценивалось как депрессивное в 17 наблюдениях, как неврозоподобное — в 10.

Пикамилон применялся изолированно, вне комбинаций с другими психотропными средствами, на свободном от предшествующей терапии фоне. Терапевтическое действие препарата оценивалось по его влиянию на следующие симптомы: гипотимия тоскливого, тревожного или апатического характера (при выраженном витальном депрессивном эффекте препарат не применялся), эмоциональная гиперестезия и неустойчивость, проявления идеаторной и двигательной заторможенности, снижение аппетита, интеллектуальной и физической продуктивности, нарушения сна, телесные сенсации, вегетативная неустойчивость.

Таким образом, результаты клинического испытания пикамила, проведенного В. Н. Красновым и А. И. Ниссом (1989), свидетельствуют о преимущественно антиастеническом (умеренно выраженном стимулирующем) действии препарата при его применении в малых и средних дозах (20—80 мг/сутки). При увеличении доз (100—140 мг/сутки) пикамила преобладает отрицательное стимулирующее действие с возможностью обострения состояния вплоть до развития психотических расстройств. Собственно транквилизирующий эффект пикамила, сопоставимый с действием «дневных» транквилизаторов, на обследованном контингенте больных не подтвержден. Можно предполагать положительное воздействие пикамила на интеллектуальную и физическую продуктивность за счет стимулирующего звена его психотропной активности. Доста-

точно отчетливого и устойчивого антидепрессивного действия у препарата не обнаружено (помимо определенного влияния на астенические включения в структуре депрессии).

По мнению В. Н. Краснова и А. И. Нисса (1989), препарат может быть рекомендован для использования в клинической практике в комплексной терапии больных с астеническими расстройствами. Однако при супсихотических и постпсихотических состояниях в рамках шизофрении пикамилон следует применять с осторожностью, не превышая дозу в 100 мг/сутки.

М. В. Коркина и В. В. Бодарева (1989) при лечении 69 больных молодого возраста (18—28 лет) с астеническими состояниями различного генеза отмечают положительный эффект применения пикамилона через 2 недели после начала лечения и сохранение его в течение 1—2 месяцев после прекращения приема препарата. Они обратили внимание на субъективную реакцию больных, принимавших пикамилон.

Так, отмечая значительное улучшение самочувствия, пациенты нередко высказывали пожелание «закрепить» достигнутый положительный результат и часто настаивали на продолжении лечения «с профилактической целью». Если до начала приема препарата преобладал пониженный фон настроения с оттенком раздражительности, иногда гневливости или апатии, то в процессе терапии пикамилоном больные становились спокойнее, настроение заметно улучшалось вплоть до индивидуальной нормы и оставалось таким и после завершения курса лечения. При этом больные отмечали, что стали увереннее в своих силах, возможностях, что в ряде наблюдений способствовало сохранению достигнутого уровня социально-трудовой адаптации. Как правило, полностью купировалась головная боль.

Следует подчеркнуть, что наибольший положительный эффект пикамилона наблюдался в группе больных с психогенно обусловленной астенией, особенно в тех случаях, когда астенический симптомокомплекс был по своей природе ближе к неврозу истощения.

В 8 наблюдениях они не наблюдали положительной динамики при применении пикамилона (6 больных с посттравматической церебрастенией и 2 с психогенной астенией). Возможно, это объясняется назначением неадекватно низких доз препарата (до 0,02 г/сутки) или отмеченными в этих наблюдениях явлениями вегето-сосудистой дистонии по гипотоническому типу, коррекция которой требует применения соответствующих дополнительных методов лечения.

Сопоставление полученных результатов с наблюдениями в контрольной группе показало, что астеническая симптоматика в последней регрессировала значительно медленнее. Это касалось таких проявлений, как сонливость днем, пониженный фон настро-

ния. Не отмечено
активности. Из
в отношении т
ность, бессонн
Все больные
вий и осложне
в утренние и
сна.

По данным
лон обладает
стимулирующи
составляет 0,0
пинового ряда
и вялость. Это
условиях для
повышает нас
туально-мнест
сивной симпто
стении пикам
ческую и псих
ний он практи
как в клиниче

А. Н. Пятни
ли пикамилон
рессивных рас
преобладали л
вил 68,5 лет).
тер в рамках ц
ного психоза (с
происхождении
милон, состоя
как атрофичес
болевания у де
большинстве с

Больные п
200 мг/сутки,
делах 60—120
составляла от
назначала два
с постепенным
ровок. Выбор
лись эффекти
ных.

Психотроп

ния. Не отмечено заметного улучшения памяти, внимания, моторной активности. Известный положительный эффект зафиксирован лишь в отношении таких расстройств, как вспыльчивость, раздражительность, бессонница.

Все больные хорошо переносили пикамилон. Побочных действий и осложнений обнаружено не было. Препарат лучше применять в утренние и дневные часы во избежание возможных нарушений сна.

По данным М. В. Коркиной и В. В. Бодаревой (1989), пикамилон обладает транквилизирующим действием, сочетающимся со стимулирующим эффектом. Оптимальная терапевтическая доза его составляет 0,04 г/сутки. В отличие от транквилизаторов бензодиазепинового ряда пикамилон не вызывает миорелаксацию, сонливость и вялость. Это позволяет широко применять его в амбулаторных условиях для работающих и обучающихся пациентов. Препарат повышает настроение, работоспособность, активизирует интеллектуально-мнестические процессы. При астенической и астенодепрессивной симптоматике невротического генеза, а также при церебрастении пикамилон достаточно эффективно восстанавливает физическую и психическую активность. Побочных эффектов и осложнений он практически не вызывает. Препарат удобен для применения как в клинических, так и в амбулаторных условиях.

А. Н. Пятницкий, Г. В. Панченко и соавторы (1989) использовали пикамилон в геронтопсихиатрической практике для лечения депрессивных расстройств у 27 женщин в возрасте от 53 до 82 лет (т. к. преобладали лица старческого возраста, то средний возраст составил 68,5 лет). У 22 больных депрессия носила эндогенный характер в рамках шизофрении (7 наблюдений) и маниакально-депрессивного психоза (15 наблюдений), а у двух депрессия имела сосудистое происхождение. Наряду с этим у 3 больных, которые получали пикамилон, состояние определялось деменцией со спутанностью в рамках атрофического заболевания головного мозга. Длительность заболевания у депрессивных больных колебалась от 1,5 до 48 лет и в большинстве случаев (19 наблюдений) достигала 15 лет.

Больные получали пикамилон в таблетках в дозировке от 40 до 200 мг/сутки, и в целом средняя суточная доза колебалась в пределах 60—120 мг. Продолжительность лечения новым препаратом составляла от 5 дней до 3 месяцев, в среднем 6 недель. Препарат назначали два раза в сутки (утром и днем), начиная с 20 мг на прием с постепенным, занимающим недельный период, повышением дозировок. Выбор дозы и продолжительность курса лечения определялись эффективностью терапии и соматическим состоянием больных.

Психотропная активность пикамилонa довольно быстро и с ус-

тойчивым эффектом проявлялась при относительно неглубоких и простых по своей структуре депрессивных состояниях. Наиболее эффективным препарат оказался при астенодепрессивных состояниях, тревожных депрессиях и депрессиях с преобладанием заторможенности, при которых достигалось значительное улучшение уже спустя первые 2 недели терапии. В других наблюдениях требовалось продолжение лечения на протяжении 1,5—2 месяцев с увеличением среднесуточных доз препарата. Наименее динамичными в процессе лечения были входившие в структуру депрессивного синдрома явления навязчивостей и фобий, ипохондрические и бредовые расстройства. При этом, как правило, положительный терапевтический эффект достигался дополнительным назначением других нейролептических и антидепрессивных средств. Препарат оказался также неэффективным при состояниях деменции со спутанностью, наблюдавшихся при болезни Альцгеймера и старческом слабоумии.

Таким образом, анализ психотропной активности пикамилаона показал, что наряду с ноотропным ему присущ умеренно выраженный тимолептический эффект, достигаемый с увеличением суточных доз. Ноотропные свойства препарата выявляются уже в первые дни приема при небольших суточных дозах и проявляются в виде улучшения общего самочувствия больных, увеличения их психической активности, уменьшения выраженности ранее возникших побочных нейролептических эффектов, нормализации вегетососудистого тонуса. Антидепрессивное действие, преимущественно со стимулирующим эффектом, становится отчетливым на более отдаленных этапах терапии. Оно включает, однако, и легкий транквилизирующий эффект, позволяющий успешно его применять при депрессивных состояниях, имеющих компоненты тревоги.

Сочетание ноотропных и тимолептических свойств, как показала данная работа, отличает пикамилон от других известных производных гамма-аминомасляной кислоты и позволяет его использовать в качестве самостоятельного антидепрессивного средства предпочтительно при неглубоких и относительно несложных по своей картине депрессивных состояниях в позднем возрасте. Принадлежность этого препарата к группе метаболитических средств дает возможность широкого применения его у больных старческого возраста, имеющих гиперкинетические расстройства, вызванные предшествующей нейролептической терапией. При депрессиях средней тяжести более оправдано его назначение в комплексной терапии с традиционными и более активными антидепрессантами три- или тетрациклической структуры. В этих случаях наряду с синергичным тимолептическим действием он может выступать также как корректор и средство профилактики психотропной терапии.

В Республиканской клинической психиатрической больнице

(г. Ижевск) Л.
ные припадки
чин — 10, же
лет, с длитель
припадки наблю
тативно-висцера
Лечение это
мой, что обуслов
гических процес
при сопутствующ
шейным остеохо
и церебральной
Лечение пика
в течение 3 недел
лись клинические
нием совместного
препаратов: дифе
занных в соответ
далось улучшени
наблюдалась алле
сыпью, прием пре
ния у больных отм
новении чувства б
состояния. Смягча
становились реже
ческому улучшени
лизация электроэн
Наблюдения Л.
включение пиками
длительной давност
подобных нарушен
ния пароксизмальн
Заклучая опы
психиатрической к
может успешно наз
ческих расстройств
ческой патологии.
ройств в позднем в
В наркологиической
ния расстройств в
алкоголизмом.
Лекарственная ф
удобной, однако пред
на до 200 мг в сутк

(г. Ижевск) Л. А. Щинова изучала влияние пикамилон на судорожные припадки и межприпадочное состояние у 30 больных (мужчин — 10, женщин — 20) эпилепсией пожилого возраста, 60—70 лет, с длительной давностью заболевания. Большие судорожные припадки наблюдались у 18 больных, полиморфные — у 8, вегетативно-висцеральные — у 4.

Лечение этого контингента больных остается сложной проблемой, что обусловлено совокупностью у них 2 церебральных патологических процессов: эпилептического и церебрально-сосудистого при сопутствующих заболеваниях: церебральным атеросклерозом, шейным остеохондрозом с вертебробазилярной недостаточностью и церебральной формой гипертонической болезни.

Лечение пикамилоном (0,02 г 3 раза в день) проводилось курсом в течение 3 недель. Для оценки эффективности терапии использовались клинические и электроэнцефалографические данные. Под влиянием совместного применения пикамилон и противосудорожных препаратов: дифенина, финлепсина, фенобарбитала и других, показанных в соответствии с пароксизмальной симптоматикой, наблюдалось улучшение состояния у 29 больных из 30. У одной больной наблюдалась аллергическая реакция с зудом кожных покровов и сыпью, прием препарата пришлось прекратить. Улучшение состояния у больных отмечалось в выравнивании фона настроения, исчезновении чувства безнадежности, пессимистической оценки своего состояния. Смягчалась пароксизмальная симптоматика, припадки становились реже или принимали abortивный характер. Клиническому улучшению в большинстве случаев соответствовала нормализация электроэнцефалограмм.

Наблюдения Л. А. Щиновой, таким образом, показывают, что включение пикамилон больным эпилепсией пожилого возраста с длительной давностью заболевания показано для лечения невротоподобных нарушений в межпароксизмальных состояниях и урежения пароксизмальной симптоматики.

Заклячая опыт отечественного применения пикамилон в психиатрической клинике, следует прийти к выводу, что пикамилон может успешно назначаться при астеническом синдроме и астенических расстройствах в рамках различной психической и соматической патологии. Он показан для лечения депрессивных расстройств в позднем возрасте, а также в терапии сенильных психозов. В наркологической практике может быть использован для купирования расстройств в период абстиненции у больных хроническим алкоголизмом.

Лекарственная форма в виде таблеток по 10, 20 и 50 мг признана удобной, однако предпочтение дано большим дозировкам пикамилон до 200 мг в сутки.

Заключение

Процессы памяти имеют сложную нейрохимическую и нейрофизиологическую природу. При различных психоневрологических заболеваниях наблюдается нарушение памяти не вообще, а конкретных форм памяти, связанных с определенной сенсорной модальностью перерабатываемой информации и эмоциональным статусом больных. Важно учитывать и «полиморфность» клинических проявлений и патогенеза нарушения памяти для осуществления оптимальной фармакокоррекции памяти при различных заболеваниях. О. Wolkowitz с соавт. (1985) попытались сопоставить синдром нарушения памяти у больных с известными экспериментальными данными по нейрохимическим механизмам памяти, моделям амнезий при фармакологических воздействиях. В результате такого концептуального подхода ими была составлена классификация, в которой препаратам и веществам различных фармакологических групп установлено соответствие нарушению и/или улучшению процессов памяти при важнейших психоневрологических заболеваниях. Эта классификация, на наш взгляд, представляет определенный интерес для клиницистов, и мы приводим ее в табл. 35.

К настоящему времени, несмотря на большой объем исследований, не существует единой оценки общего и избирательного антипсихотического действия ноотропных и ноотропоподобных препаратов и специфического их влияния на разные уровни психопатологических расстройств, то есть отсутствуют те данные, которые Г. Я. Авруцкий и соавт. (1981) выделяют в качестве наиболее существенных общих характеристик психотропных средств.

Так, например, в известном руководстве для врачей М. Д. Машковского (1986) о фенибуте, включенном вместе с другими ноотропными лекарственными средствами — пирацетамом, аминалоном, пантогамом, пиридитолом и другими — в раздел «Ноотропные препараты и ГАМК-ергические вещества», сказано, что он обладает «транквилизирующей активностью, уменьшает напряженность, тревогу, страх, улучшает сон; удлиняет и усиливает действие снотворных, наркотических, нейролептических веществ». Соответственно показаниями к применению этого препарата являются неврозы, психопатические состояния, а также тревожное напряжение перед хирургическим вмешательством.

Г. Я. Авруцкий и соавт. (1981), изучив терапевтическое действие отдельных ноотропных лекарственных средств, считают, что «по клиническому действию эти препараты в принципе сходны и адресуются в основном к церебральному звену патогенеза, проявляющемуся в виде астенических состояний различного происхождения, снижения общей активности, нарушений памяти при сосудистых,

Клинические аспекты психофармакологии нарушения процессов памяти (Wolkowitz O. M., Tinklenberg J. R., Weingartner H., 1985)		Таблица 35
Группы препаратов	Влияние на процессы памяти	Патологические синдромы и заболевания
Холинергические		Улучшают ассоциативную память, семантическую

Клинические аспекты психофармакологии нарушения процессов памяти
(Wolkowitz O. M., Tinklenberg J. R., Weingartner H., 1985)

Таблица 35

Группы препаратов	Влияние на процессы памяти	Патологические синдромы и заболевания
Холинергические	Улучшают ассоциативную память, семантическую память, процессы консолидации памятного следа	Сенильная деменция типа болезни Альцгеймера (+)
Дофамин- и норадренергические	Улучшают «эмоциональную» память, подкрепляемое обучение, повышают мотивацию, внимание, моторную координацию	Депрессия (+), болезнь Паркинсона (+), шизофрения (—)
ГАМК-ергические, бензодиазепины	Угнетают процессы эпизодической памяти, но сохраняют семантическую память	Амнезии при органических заболеваниях (например, синдром Корсакова) (—)
Серотонинергические	Оказывают слабый эффект на эпизодическую память, а также на извлечение информации из долговременной памяти	—
Психостимуляторы (аналептики)	Восстанавливают память при утомлении	—
Вазодилататоры	Без выраженного улучшения	—
Церебromетаболиты, ноотропы	Незначительно повышают внимание, настроение, arousal	—
Вещества, улучшающие белковый синтез	Улучшают долговременную память, но в клинике не применяются	—
Вазопрессин	Улучшает обучение и процессы консолидации и извлечения из долговременной памяти, семантическую память и внимание, повышает настроение, arousal	—
Окситоцин	Нарушает память	—
АКТГ	Избирательно влияет на внимание, настроение, мотивацию, бодрствование, особенно при утомлениях	Синдром Кушинга (±)
Кортикостероиды	Изменяют порог и восприятие стимулов, снижают ответы на неподкрепляемые или слабые стимулы, снижают внимание	Синдром Кушинга (—) Некоторые виды депрессии (—)
Опиоидные пептиды	Улучшают или ухудшают память в зависимости от дозы и времени, стимулируют системы «награды»	—

+ — клиническое улучшение
— — клиническое ухудшение

травматических и инфекционных поражениях головного мозга, церебральном атеросклерозе, постинсультных состояниях, комах различного происхождения и др.».

Клинически показано (Hummel, Huffmann, 1988), что по крайней мере часть больных с психическими нарушениями, вызванными обратимыми и необратимыми соматическими (органическими) изменениями, положительно реагирует на ноотропы повышением уровня бодрствования, активности, концентрации внимания, смягчением аффективных расстройств. Из побочных эффектов ноотропы могут вызывать, особенно у больных старческого возраста, ажитацию, агрессивность, нарушения сна и даже ночные состояния спутанности.

Разногласия в оценке терапевтической активности большинства ноотропов все же не столь существенны. Однако, учитывая широкий круг показаний к применению этой группы препаратов, представляется необходимым выделить строго дифференцированных показателей их клинической активности, определяемых при помощи современных методологических принципов оценки психотропных лекарственных средств.

Наиболее совершенным, по нашему мнению, является принцип оценки терапевтической активности ноотропных средств, отражающий их психо-, нейро- и соматотропный эффекты, а также общее (глобальное) и избирательное (элективное) действие, влияние на определенный уровень психопатологических расстройств.

А. И. Нисс (1983, 1984), анализируя собственный клинический материал и многочисленные литературные данные, выделил 12 разделов, из которых складывается клиническое действие нейрометаболических церебропротекторов (термин, которым автор предлагает заменить название «ноотропные средства»).

1. Психостимулирующее действие. Влияние на адаптацию, гипобулию, аспонтанность, бедность побуждений, психическую инертность, моторно-мимическую и интеллектуальную заторможенность.

2. Антиастеническое действие. Влияние на слабость, вялость, истощаемость, явления психической и физической астении.

3. Седативное (транквилизирующее) действие. Влияние на раздражительность, эмоциональную возбудимость.

4. Антидепрессивное действие. Влияние на сниженное настроение.

5. Действие, повышающее уровень бодрствования сознания. Влияние на состояние угнетенного (оглушенность, сопор, кома) и помраченного (делирий, спутанность) сознания.

6. Антиэпилептическое действие. Влияние на эпилептическую пароксизмальную активность.

7. Ноотропное д
рушения высших
ческих возможност
8. Мнемотропно
9. Адаптогенное
ным адаптогенным
10. Вазовегетат
головокружение, ве
стенических синдро
11. Антипаркин
мидные паркинсон
ческий синдром).
12. Антидискине
ные дискинетическ

Несмотря на о
дифференциации эф
особенностей тера
предложенный А. И
полно определить о
пени присущие все
также индивидуаль
и их мощность.

Подобная унифи
не только для опреде
хотропных препара
направленному син
ческой активности

Важным разделе
нозирование спектр
тивных веществ, явл
нико-экспериментал
лятивных связей ме
ких испытаний ноот

Уточнение проф
определение их мест
лической активност
применения препара
спланированных кли
ных средств по еди

Выполнение этой
тенсификацией иssl
ватной клинической
в области биологиче

7. Ноотропное действие. Влияние на задержку развития или нарушения высших корковых функций, уровень суждений и критических возможностей, укрепление кортикального контроля, субкортикальных уровней активности.

8. Мнемотропное действие. Влияние на память, обучаемость.

9. Адаптогенное действие. Влияние на толерантность к различным адаптогенным факторам, в том числе медикаментам.

10. Вазовегетативное действие. Влияние на головные боли, головокружение, вегетативную неустойчивость в рамках цереброваскулярных синдромов.

11. Антипаркинсоническое действие. Влияние на экстрапирамидные паркинсонические расстройства (гипокинетический синдром).

12. Антидискинетическое действие. Влияние на экстрапирамидные дискинетические расстройства.

Несмотря на определенные объективные трудности в четкой дифференциации эффектов отдельных препаратов, принцип оценки особенностей терапевтической активности ноотропных средств, предложенный А. И. Ниссом (1983, 1984), позволяет достаточно полно определить общие особенности действия, в той или иной степени присущие всем представителям этого класса препаратов, а также индивидуальные особенности каждого из изучаемых средств и их мощность.

Подобная унификация в оценке действия ноотропов необходима не только для определения их места в современной систематике психотропных препаратов, но и для реализации программы по целенаправленному синтезу новых, обладающих высокой терапевтической активностью ноотропных средств.

Важным разделом научных исследований, направленных на прогнозирование спектра ноотропного действия фармакологически активных веществ, является их системное мультидисциплинарное клинико-экспериментальное изучение с многосторонней оценкой коррелятивных связей между данными экспериментальных и клинических испытаний ноотропных средств.

Уточнение профиля психотропной активности новых ноотропов, определение их места в ряду лекарственных средств с нейрометаболической активностью, установление конкретных показаний для применения препаратов в практике требует проведения хорошо спланированных клинических испытаний больших групп ноотропных средств по единой унифицированной методике.

Выполнение этой задачи, безусловно, связано с дальнейшей интенсификацией исследований по совершенствованию методов адекватной клинической оценки ноотропов и, в частности, разработок в области биологической психофармакологии, прежде всего в таких

ее областях, как фармакокинетика, определение зависимости между фармакокинетическими и фармакодинамическими изменениями, установление дозо-зависимого эффекта, оценки клинико-электроэнцефалографического, клинико-психофизиологического, клинико-психологического действия изучаемых препаратов.

Проведение подобного рода исследований дает реальные возможности установить особенности терапевтической активности и переносимости изучаемого препарата, а также оценить его преимущество (или отсутствие преимущества) по сравнению с существующими лекарственными средствами аналогичного действия и, таким образом, решить вопрос о целесообразности внедрения в медицинскую практику еще одного ноотропного препарата.

ЛЕК
ИНТЕЛ

Пирацетам
Пирдитол
Ацефен
Пантогам
Аминалон
Фенибут
Глутаминовая

Пирацетам
мид; синонимы: н
(Ругамет, Ругма
кодовое название
Эмпирическая
Структурная ф

По химическо
аналогом ГАМК:

Глава 5

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНО-МНЕСТИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ*

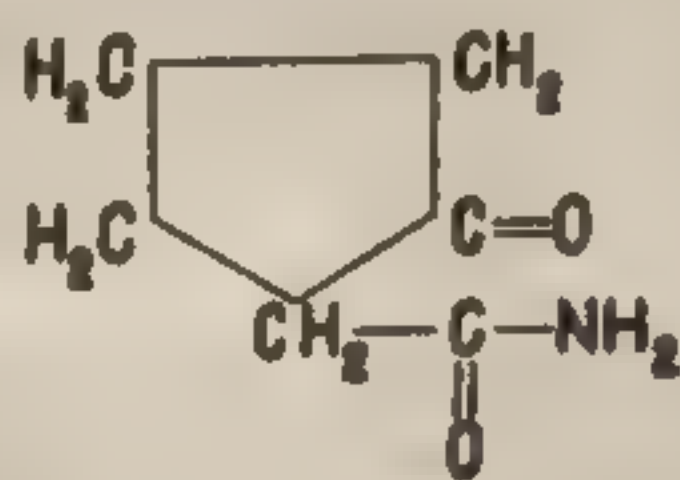
Пирацетам
Пиридитол
Ацефен
Пантогам
Аминалон
Фенибут
Глутаминовая кислота

Ницерголин (сермион)
Циннаризин
Трентал
Кавинтон
Церебролизин
Пикамилон

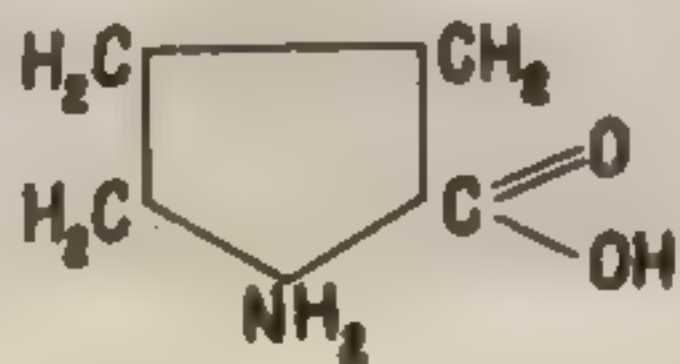
Пирацетам (Piracetamum) — 2-оксо-Л-пирродинил-ацетамид; синонимы: ноотропил (Nootropil, Polfa, Польша), пирамет (Pyramet, Pharmachim, Болгария), Normabrein, Euvitor, ойкамид; кодовое название при исследованиях UCB 6215.

Эмпирическая формула $C_6H_{10}NO_2$.

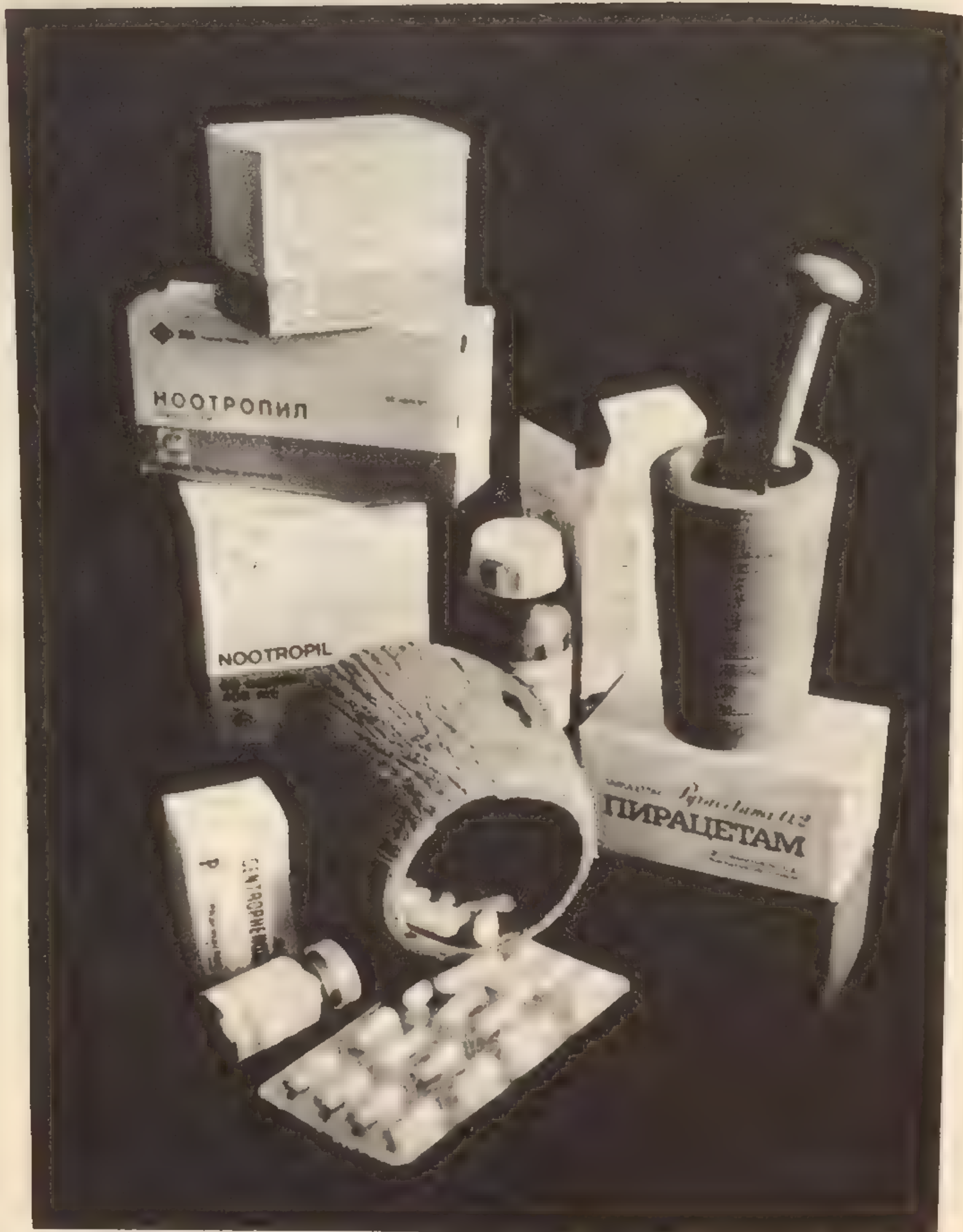
Структурная формула:



По химическому строению пирацетам является циклическим аналогом ГАМК:



* В данной главе приводятся сведения по основным, разрешенным к применению в СССР ноотропным и ноотропоподобным препаратам.



Пирацетам — бел.
Легко растворим в в.
5,0—7,0.

Первоначально пи-
(Брюссель, отдел хи-
кинетическое средств
гративной деятельно-
обучения) были опи-
Giurgea, Moyersoons.
влияние на обменны
рует окислительно-вос-
цию глюкозы, спосо-
кровоток в ишемиз
В. А. Кленникова и
парат повышает энер-
рения оборота АТФ
и ингибирования ну-
Улучшение энергетик
приводит к повыше-
ческим воздействиям
щина, Р. У. Остров
влиянием пирацетам
соавт., 1982). Обсуж-
рацетама при некот
патологические про-
следствием которых
Пирацетам ингибиру-
кислот, которые в и-
являются причиной
проведения нервны
1981).

Исследование ст-
института по биоло-
(ныне — НИИ лекс-
ти) показало, что
ческие процессы не-
ствие на эндокрин-
вость эксперимент-
тельное применени-
лирующим действи-
ных, реакция на ра-
при клиническом д-
тельность, бессон-
лептические припад-

Пирацетам — белый или почти белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, растворим в спирте; рН водных растворов 5,0—7,0.

Первоначально пирацетам был синтезирован в 1963 году Strubbe (Брюссель, отдел химических исследований фирмы UCSB) как антикинетическое средство, его ноотропные эффекты (улучшение интегративной деятельности мозга, процессов консолидации памяти и обучения) были описаны значительно позже (Giurgea, 1972, 1973; Giurgea, Moyersoons, 1972). Пирацетам оказывает положительное влияние на обменные процессы и кровообращение мозга. Стимулирует окислительно-восстановительные процессы, усиливает утилизацию глюкозы, способствует синтезу белков, улучшает регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга (Собчик В., 1980; В. А. Кленникова и соавт., 1982; Giurgea, Moyersoons, 1972). Препарат повышает энергетический потенциал организма за счет ускорения оборота АТФ путем повышения активности аденилатциклазы и ингибирования нуклеотидфосфатазы (Gobert, 1976, 1977, 1978). Улучшение энергетических процессов под влиянием пирацетама приводит к повышению устойчивости тканей к гипоксии и токсическим воздействиям (М. Д. Машковский и соавт., 1977; Л. Ф. Рощина, Р. У. Островская, 1981). Имеются данные об усилении под влиянием пирацетама ядерной РНК в головном мозге (Ц. Тенчева и соавт., 1982). Обсуждается механизм положительного влияния пирацетама при некоторых формах стресса, сопровождающих такие патологические процессы, как интоксикация, аноксия, ишемия, следствием которых является дестабилизация клеточных мембран. Пирацетам ингибирует повышение содержания свободных жирных кислот, которые в избытке выделяются при этих формах стресса и являются причиной повышения проницаемости мембран и усиления проведения нервных импульсов (Annual Psychopharm. Meeting, 1981).

Исследование свойств пирацетама в Научно-исследовательском институте по биологическим испытаниям химических соединений (ныне — НИИ лексредств в пос. Старая Купавна Московской области) показало, что препарат активизирует метаболические, энергетические процессы не только в мозге, но и печени, оказывает воздействие на эндокринные функции, повышает физическую выносливость экспериментальных животных (Э. Ф. Лаврецкая, 1985). Длительное применение пирацетама оказывает сходное с психостимулирующим действие: повышается двигательная активность животных, реакция на раздражители. Эти эффекты еще более выражены при клиническом длительном применении — появляется раздражительность, бессонница, тревожность, тремор и даже иногда эпилептические припадки (там же).

В экспериментах на студентах-добровольцах установлена стресс-протективная активность пирацетама, причем отмечается, что длительное применение может обострить тревогу; однако в случаях, когда она не является психотической («тревога на личностном уровне»), пирацетам способствует ее снижению (В. М. Виноградов и соавт., 1982).

При клиническом изучении установлена способность препарата ускорять процессы обучения и улучшать память (Pogadi, 1976; Molcân et al., 1977), повышать устойчивость к действию повреждающих факторов (Г. Л. Авруцкий, Н. Б. Ласкова, 1979; Mindus et al., 1975).

Клиническое применение пирацетама в настоящее время чрезвычайно разнообразно. Можно выделить 5 основных направлений применения пирацетама. В первую очередь — это традиционное применение пирацетама для лечения преимущественно психоорганических расстройств сосудистого, травматического и токсического генеза. Установлена его эффективность при лечении острой фазы травматических поражений мозга, постсинаптической церебральной гипоксии, астении при постконтузионном синдроме, при восстановлении психоневрологического статуса после острого нарушения мозгового кровообращения (Р. У. Островская, 1982 а; М. Л. Цуцельковская и соавт., 1982; Н. В. Лебедева, В. Л. Волков, 1982; В. М. Копелевич и соавт., 1981). Отмечают, что эффективность пирацетама наиболее высока при органических заболеваниях центральной нервной системы и эндогенных заболеваниях, осложненных органическим поражением головного мозга (А. Г. Врублевский и соавт., 1982). Сюда относят также различные психоорганические синдромы, имеющие сходство в клинической картине астений, проявляющихся психической и физической слабостью, истощаемостью, рассеянностью внимания, несобранностью, аффективной лабильностью и т. д., ослаблением способности к запоминанию и воспроизведению информации, снижением мыслительных способностей. Эти состояния характерны для начального периода церебрального атеросклероза при черепно-мозговых травмах, инфекционных поражениях нервной системы, при интоксикациях (алкоголизм, бытовые отравления, профессиональная интоксикация и т. д.). Особо важным показанием для применения пирацетама является хронический алкоголизм. Хотя пирацетам не оказывает специфического воздействия на влечение к алкоголю, однако, будучи включенным в терапевтическую схему, назначенную для купирования алкогольной абстиненции, он способствует более ранней ее ликвидации. Пирацетам используют для купирования алкогольного делирия. Длительное лечение пирацетамом при хроническом алкоголизме положительно влияет на пролонгированные

астенические и
(А. И. Нисс и соавт.)
менение пирацетама
ний алкогольной а
ных сосудистых рас
жение, чувство апа
Астено-депрессив
ных приступов ма
(вялое течение, неп
гипертоксическая
пирацетамом. Псих
чении депрессивных
собственно тимичес
влияние на психомо
Несмотря на отсутс
патологические изме
парат в последние г
(Г. Я. Авруцкий, Н. Б.

Второе направле
бочных явлений и
(лечение нейролепти
и мнестических нар
рожной терапией. И
средств именно пира
пирования таких со
делириозные состоя
двигательными гип
соавт., 1982).

Третьей важной
геронтопсихиатрия.
хотических и невро
состояниях), так и
фалопатии атероск
комплексное лечени
зоактивных и други
терапию негрубых п
случаях при атро
(болезни Альцгейм
А. И. Нисс и соавт.
Jamiesson, 1981).

Чрезвычайно ши
хиатрической практ
нению пирацетама
ления, в основе к

астенические и интеллектуально-мнестические расстройства (А. И. Нисс и соавт., 1983; М. Я. Цуцуйковская и соавт., 1982). Применение пирацетама в комплексе средств купирования острых явлений алкогольной абстиненции снижает выраженность церебральных сосудистых расстройств, уменьшает головные боли, головокружение, чувство апатии, сонливость (Г. М. Энтин, 1981).

Астено-депрессивные состояния в рамках стертых депрессивных приступов маниакально-депрессивного психоза, шизофрении (вялое течение, неполные ремиссии после психотических приступов, гипертоксическая шизофрения и др.) эффективно купируются пирацетамом. Психоэнергизирующие свойства пирацетама при лечении депрессивных состояний в меньшей степени направлены на собственно тимический компонент депрессии, более выражено его влияние на психомоторную активность (А. И. Нисс и соавт., 1983). Несмотря на отсутствие непосредственного влияния пирацетама на патологические изменения при психических заболеваниях, этот препарат в последние годы включают в комплексную терапию психозов (Г. Я. Авруцкий, Н. Б. Ласкова, 1979; Г. П. Пантелеев и соавт., 1980).

Второе направление в применении пирацетама — коррекция побочных явлений и осложнений психофармакологической терапии (лечение нейролептиками, антидепрессантами, транквилизаторами) и мнестических нарушений, возникающих в связи с электросудорожной терапией. Из применяемых в настоящее время ноотропных средств именно пирацетам оказался наиболее эффективным для купирования таких состояний, как лекарственные астении, адинамии и делириозные состояния, нейролептические эксцитомоторные кризы с двигательными гиперкинезами и т. д. (М. Я. Цуцуйковская и соавт., 1982).

Третьей важной областью применения пирацетама является геронтопсихиатрия. Препарат эффективен как при сосудистых психотических и неврозоподобных состояниях (цереброастенических состояниях), так и при более выраженной дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического генеза. Пирацетам включают в комплексное лечение с назначением гипохолестеринемических, вазоактивных и других средств. Пирацетам предлагается включать в терапию негрубых проявлений сенильного слабоумия, в некоторых случаях при атрофических процессах пресенильного возраста (болезни Альцгеймера) (Н. Б. Маньковский и соавт., 1977; А. И. Нисс и соавт., 1983; Giurgea, 1976; William, Thomas, 1981; Jamiesson, 1981).

Чрезвычайно широкое применение пирацетам получил в психиатрической практике у детей. Основными показаниями к применению пирацетама у детей являются различные психические заболевания, в основе которых лежат органические заболевания цент-

ральной нервной системы: острые, подострые, хронические и резидуальные. Препарат также широко используется и в неврологической, и в нейрохирургической, и в педиатрической, и в акушерской практике. Он эффективен для профилактики и лечения асфиксии новорожденных различной степени выраженности, родовой травмы и ее последствиях, черепно-мозговой травме в остром и отдаленном периодах, после перенесенных энцефалитов, менингитов, менингоэнцефалитов, арахноидитов различного генеза, в постоперационном периоде при опухолях головного мозга, задержке психического развития, олигофрении, детских церебральных параличах, энурезе, недержании кала, гиперкинезах, заикании органического происхождения (И. Г. Авруцкая, 1982, 1980; А. И. Нисс и соавт., 1983).

Лечение пирацетамом приводит к стойкому и длительному улучшению при некоторых расстройствах усвоения учебного материала (Hagen, 1978; Тимчев и соавт., 1981). Пирацетам оказывает благоприятное действие на состояние эмоционально-волевой сферы — больные становятся активнее, контактнее, повышается интерес к школьным занятиям, улучшается настроение, память, усиливается концентрация внимания (Е. С. Бондаренко и соавт., 1982).

И, наконец, пятая группа показаний для применения пирацетама как нейрометаболического стимулятора — купирование астенических состояний у практически здоровых лиц в условиях чрезмерных нагрузок, истощающих функциональные возможности нервной системы (Ю. Г. Бобков и соавт., 1984), у учащихся и студентов как при обычных, так и при повышенных (экзаменационная сессия) академических нагрузках (А. И. Нисс и соавт., 1983).

Пирацетам выпускается в желатиновых капсулах (0,4 г субстанции) — в упаковке по 60 капсул; в таблетках, покрытых оболочкой (желтого цвета), по 0,2 г — в упаковке по 60 или 120 таблеток; в ампулах для парентерального введения 20%-й раствор по 5 мл (1 г субстанции в ампуле) — в упаковке по 10 или 12 ампул.

Препарат быстро и полностью всасывается при любом пути введения, достигая максимальной концентрации в крови в большинстве внутренних органов примерно через 1 час. Пирацетам проникает во все органы и ткани, максимальное его содержание — в жизненно важных органах: в сердце, печени, почках, легких и т. д. В экспериментах на крысах установлено, что всасывание пирацетама замедлено в тканях головного мозга и мозжечка (максимум содержания достигается через 2—4 часа); выведение пирацетама в этих тканях (и из спинномозговой жидкости) также более медленное, чем в других органах. Так, период полувыведения пирацетама из плазмы крови человека составляет 4,5 часа, из спинномозговой жидкости — 7 ч 40 мин. Эта разница свидетельствует о более длительной задержке препарата в тканях мозга (А. И. Нисс и соавт., 1983; Nootro-

pil, 1977). Более с
почками. У новоро
полураспада состав
Пирацетам хо
барьер (в отличие
аминалона). Пира
достигая высокого
введении вещества
Пирацетам вводит
но, в том числе в
Он обладает больш
таться с любыми д
биотики, гормоны,

При перорально
чинают с 0,8—1,2 г
трехразовый прием
деляется конкретн
пример, при алког
ки (при тяжелых
1983). Детям в за
3—7 лет — нач
0,8 г; максимальна
7—12 лет — со
12—16 лет — со
Назначение пир
дно приводит к ул
бодрость, повышает
головокружение, у
тельность курса в
4—6 недель. Целес
лечебной, так и пр

При лечении
ной терапии (мнест
индивидуализирую
также при плохой
и транквилизатор
ными средствами. П
в процессе психофа
спутанности, делир
дения — в этих слу
мышечно, 3—4 ра
инъекций, в дальне
(А. И. Нисс и соав
В связи с внедр

ril, 1977). Более 90% пирацетама без изменений элиминируется почками. У новорожденных выведение еще более замедлено, период полураспада составляет 9 часов 50 минут.

Пирацетам хорошо проникает через гемато-энцефалический барьер (в отличие от препаратов линейной ГАМК — гаммалона и аминалона). Пирацетам легко проходит через плацентарный барьер, достигая высокого содержания в крови плода при непосредственном введении вещества в амниотическую жидкость.

Пирацетам вводится в организм как внутрь, так и парентерально, в том числе внутримышечно, внутривенно струйно и капельно. Он обладает большой широтой терапевтических доз и может сочетаться с любыми другими как психотропными, так и иными (антибиотики, гормоны, витамины и т. д.) лекарственными средствами.

При пероральном употреблении у взрослых лечение обычно начинают с 0,8—1,2 г в день, доводя суточную дозу до 1,6—2,4 г (на трехразовый прием). При парентеральном введении дозировка определяется конкретными показаниями и колеблется от 3—4 г (например, при алкогольном абстинентном синдроме) до 10—15 г в сутки (при тяжелых коматозных состояниях) (А. И. Нисс и соавт., 1983). Детям в зависимости от возраста препарат назначают:

3—7 лет — начальная доза 0,4 г; средняя терапевтическая — 0,8 г; максимальная — 1,0 г;

7—12 лет — соответственно: 0,4 г; 0,8—1,2 г; 1,6—2,0 г;

12—16 лет — соответственно: 0,8 г; 1,2—1,6 г; 2,4 г.

Назначение пирацетама в суточной дозе 1,2—2,4 г уже в пятом dniu приводит к улучшению самочувствия. У больных появляется бодрость, повышается активность, уменьшаются головные боли и головокружение, улучшаются память и работоспособность. Длительность курса в психиатрической практике составляет обычно 4—6 недель. Целесообразно повторять такие курсы 2—3 раза как с лечебной, так и профилактической целью.

При лечении осложнений, сопутствующих электросудорожной терапии (мнестические нарушения), продолжительность курса индивидуализируют от 15—30 дней и более. Пирацетам назначают также при плохой переносимости нейролептиков, антидепрессантов и транквилизаторов за 10—14 дней до начала терапии психотропными средствами. Пирацетам эффективен также при возникающих в процессе психофармакотерапии вегетативных кризах, состояниях спутанности, делириозных эпизодах, приступах моторного возбуждения — в этих случаях препарат вводят экстренно, по 1 г внутримышечно, 3—4 раза в сутки, курс — не менее 10 дней в форме инъекций, в дальнейшем — 1—1,5 месяца пероральное применение (А. И. Нисс и соавт., 1983).

В связи с внедрением в лечебную практику метода одномомент-

ной отмены психотропных средств, в результате применения которого нередко случаи тяжелого течения так называемого «синдрома отмены», актуальным стало применение пирацетама в качестве препарата «прикрытия». С этой целью его назначают за 3—5 дней до планируемого обрыва терапии и в течение 7—10 дней после обрыва (А. И. Нисс и соавт., 1983).

При алкогольной абстиненции пирацетам назначают 2,8—3,6 г (суточная доза) в комплексе с другими средствами; при значительной выраженности абстинентных явлений дозу повышают до 5—6 г в сутки. Курсовое лечение пирацетамом при хроническом алкоголизме составляет 3—4 месяца.

Противопоказаний к применению пирацетама практически нет. Назначение препарата нецелесообразно при стойком и значительном старческом отупении, далеко зашедших стадиях болезни Пика и Альцгеймера, ослаблении интеллекта в значительной степени.

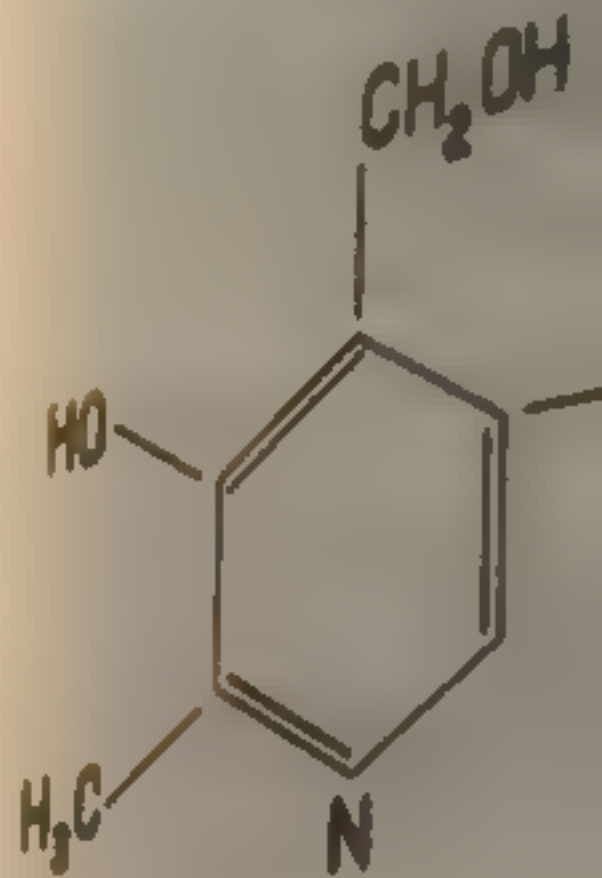
Препарат не назначают в первый триместр беременности и при острой почечной недостаточности. Применение препарата при беременности допустимо, если имеются показания к применению в связи с тяжелым общим состоянием больной. Безопасность применения пирацетама в течение беременности доказана экспериментально на животных в опытах по изучению эмбриотоксичности и тератогенности препарата. Пирацетам также не нарушает родовой деятельности (Ноотропил, 1978). Относительным противопоказанием к применению пирацетама являются состояния психомоторного возбуждения (маниакального, гебефренного, кататонического, галлюцинаторно-параноидного, психопатического) (А. И. Нисс и соавт., 1983).

Пирацетам характеризуется хорошей переносимостью. Побочные явления отмечаются в редких случаях и более характерны для психических больных. Они проявляются в усилении раздражительности, эмоциональной возбудимости, в крайне редких случаях — в нарушениях сна. Снижение дозировок при индивидуальной гиперчувствительности к препарату снимает эти нарушения, у больных пожилого возраста иногда отмечается обострение коронарной недостаточности — в этих случаях также следует уменьшить дозу или прекратить прием препарата (М. Д. Машковский, 1986).

Пиридитол — Pyriditolum. Коммерческие названия: Encephabol Merck, Enerbol Polfa, Pyritinol (Pyrithioxine) и другие. Синонимы: Biocephalin, Bonifen, Cefalogen, Cervitalin, Gogitan, Dipiridol, Enbol, Encerobrovit, Encefort, Estisol, Neurotin, Neuroxin, Psicobolin, Tonibrein и другие.

Химическое название: бис-(2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-метилпиридил)-дисульфида дигидрохлорид.

Структурная формула



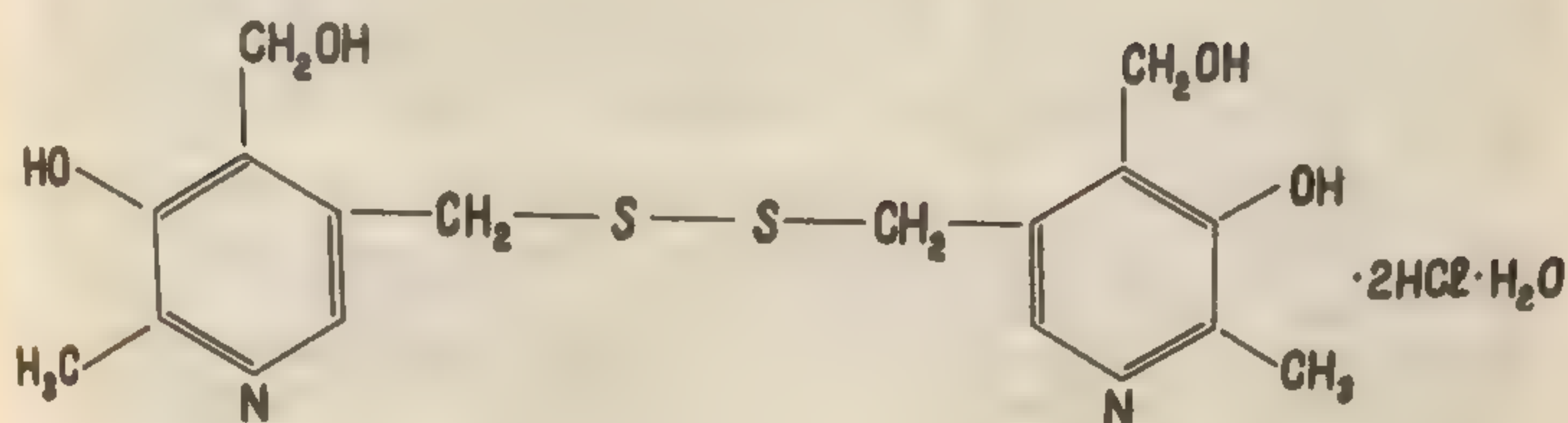
Пиридитол — кристаллический в спирте; pH 5%

По структуре кулы пиридоксин (витамина B6). Однако, в отношении от пиридоксина 0,1% эффективен.

В фармакологии психотропной активности. Действие пиридитола сходно с эффектом фенамидов, но с меньшей активностью, с более выраженным действием барбитуратов. В отличие от фенотропных препаратов пиридитол не вызывает раздражения.

Ноотропные препараты применяются в основном в виде инъекций. Пиридитол повышает проницаемость мембран для ионов кальция, способствует повышению уровня глюкозы в крови (Венежова, 1980). Он повышает проницаемость клеточных мембран для транспорта фосфатов. Ковлер и соавт., 1980.

Структурная формула:



Пиридитол — белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте; pH 5%-го водного раствора 2,3—2,8.

По структуре молекулы пиридитол рассматривают как две молекулы пиридоксина (витамин B₆), соединенные дисульфидным «мостиком». Однако, как известно, пиридитол отличается своим действием от пиридоксина, его витаминная активность составляет лишь 0,1% эффективности витамина B₆ (Körner, Nowak, 1967).

В фармакологическом спектре препарата присутствуют элементы психотропной активности, свойственной антидепрессантам с седативным действием (М. А. Ковлер и соавт., 1981). Он усиливает эффекты фенамина, вместе с тем уменьшает спонтанную двигательную активность, ориентировочную реакцию, пролонгирует снотворное действие барбитуратов, усиливает противосудорожное действие фенобарбитала, ослабляет агрессию, вызванную электрошоковым раздражением.

Ноотропные эффекты пиридитола, обнаруженные при его клиническом применении, базируются на его нейрометаболических эффектах. Пиридитол оказывает выраженное влияние на метаболизм глюкозы. Было установлено, что под влиянием препарата повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера для глюкозы (Quadbeck et al., 1962), а также усиливается проницаемость мембран для ионов натрия (Dereymaeker, 1967). Повышенное потребление глюкозы ведет лишь к слабому повышению потребления кислорода на фоне пиридитола, поэтому, как полагают, препарат способствует повышению экономичности метаболических процессов (Benešova, 1979). Пиридитол ускоряет процессы окисления глюкозы, уменьшает избыток образования молочной кислоты, повышает проницаемость свободных жирных кислот, аминокислот и уксусной кислоты в тканях мозга и печени, уменьшает обратный транспорт фосфатов через гематоэнцефалический барьер (М. А. Ковлер и соавт., 1981).

Пиридитол вмешивается также в белковый синтез: обнаружено, что ■ экспериментах с включением метки P^{32} ■ молекулу РНК как у молодых, так и у старых животных активируется белковый метаболизм (Kanig, 1973). Положительно влияя на энергетику нервной ткани и белковый метаболизм, пиридитол повышает устойчивость мозга к гипоксии.

В электрофизиологических исследованиях было установлено, что пиридитол вызывает активацию на ЭЭГ и вызванного потенциала как у животных (Benešova, Tical, 1973), так и у людей (Mišurec, Hadlick, 1971). В то же время не наблюдалось повышения возбудимости нервных процессов и, более того, известно, что пиридитол эффективен при эпилепсии (Benešova, 1979).

В экспериментах на животных установлено, что пиридитол повышает физическую выносливость (М. А. Ковлер и соавт., 1981), что, вероятно, также связано с более экономичным расходом энергетических субстратов на фоне действия пиридитола. Так, под влиянием пиридитола при длительной мышечной нагрузке концентрация молочной и пировиноградной кислот сохранялась практически на уровне нормы, расход гликогена хотя и повышался, но в меньшей степени, чем у контрольных животных.

Пиридитол снижает содержание ГАМК в нервной ткани, ингибирует ГАМК-трансаминазу, не изменяет уровня предшественника ГАМК-глутаминовой кислоты. Наряду с обнаруженным центральным аденопозитивным действием описанные нейрхимические изменения могут опосредовать стимулирующий компонент действия пиридитола.

Пиридитол наряду с пирацетамом ■ отечественным препаратом пантогамом является одним из наиболее активных ноотропных средств, применяемых в психиатрии (М. Я. Цуцельковская и соавт., 1982). По наблюдениям клиницистов, пиридитол занимает промежуточное место между стимуляторами и легкими антидепрессантами. Активирующий и тонизирующий эффекты пиридитола проявляются преимущественно в идеаторной и моторной сферах при стертых депрессивных состояниях, легких психоастеноподобных, вегетативных и ипохондрических расстройствах (М.Я. Цуцельковская и соавт., 1982).

Пиридитол, как и другие ноотропные средства с нейрометаболическим типом действия, эффективен при широком круге психоорганических синдромов различного генеза (см. Пирацетам), а также в качестве корректора побочных эффектов нейрорепитической терапии. Применение пиридитола при алкоголизме оказывает заметный психостимулирующий эффект, длительное применение пиридитола уменьшает выраженность патологического влечения к алкоголю (А. И. Нисс и соавт., 1983).

Пиридитол
нильных на
ническими
память и пр
вые данные:
значимом ул
нола в течен
berger (1969)
не обнаружи

В геронто
применять с
стимулирующ
жительности
возраста (А.

Наиболее
депрессивнук
и в сочетании
препарат в с
среднего уро

Широко п
при задержк
синдроме, оли
кова, 1979; Г
у детей с умс
низкой психи
психического
ничной умстве
также эффект
способностями
ринатальных м
ры отмечают,
тиях с малой
Пиритинол эф
(острых и хрон
чем пирацетам

Выпускают
оболочкой жел
препарат «Энце
а также в виде
ка) сиропа —

При приеме
руется полност
парат малотокс
Назначают

Пиридитол улучшает умственную деятельность, особенно при сенильных нарушениях, связанных с ишемизацией мозга, но не с органическими нарушениями (Benešova, 1979). О влиянии пиридитола на память и процессы обучения у здоровых лиц существуют разноречивые данные: Deusinger и Haase (1972) сообщают о статистически значимом улучшении краткосрочной памяти после приема пиритинола в течение 2—4 недель по сравнению с плацебо, тогда как Grünberger (1969) в опытах с двойным слепым контролем на студентах не обнаружил влияния пиритинола, принимаемого в течение 30 дней.

В геронтологической практике пиридитол, как отмечают, следует применять с осторожностью, вследствие его выраженности психостимулирующего действия, приводящего к возникновению раздражительности, суетливости, тревоги, бессонницы у больных пожилого возраста (А. И. Нисс и соавт., 1983).

Наиболее эффективен пиридитол в отношении воздействия на депрессивную симптоматику, его применяют как изолированно, так и в сочетании с трициклическими антидепрессантами. Применяют препарат в основном при депрессиях циклотимного характера и среднего уровня тяжести (А. И. Нисс и соавт., 1983).

Широко применяется пиридитол в педиатрической практике: при задержке психического развития, при цереброастеническом синдроме, олигофрении, энцефалопатиях (Г. Л. Авруцкий, Н. Б. Ласкова, 1979; Г. И. Авруцкая, 1980). Наиболее эффективен препарат у детей с умственной отсталостью с синдромом торпидности (или низкой психической активности). Препарат показан при задержке психического развития, олигофрении и степени дебильности, пограничной умственной отсталости (И. Г. Авруцкая, 1982). Препарат также эффективен при лечении детей с нормальными умственными способностями, но с психоастенией, возникшей вследствие перинатальных мозговых нарушений (Kleinpeter, Rösler, 1968). Авторы отмечают, что пиритинол (пиридитол) показан при энцефалопатиях с малой подвижностью и противопоказан при возбуждении. Пиритинол эффективен при цереброваскулярных расстройствах (острых и хронических) (В. Н. Шток, 1984), но в меньшей степени, чем пирацетам (Н. В. Лебедева, В. Н. Волков, 1982).

Выпускают пиридитол в таблетках по 0,05; 0,1 и 0,2 г, покрытых оболочкой желтого цвета, в упаковке по 60 таблеток; индийский препарат «Энцефабол» в виде драже по 0,1 г в упаковке по 100 штук; а также в виде сиропа во флаконах по 200 мл, и 5 мл (1 чайная ложка) сиропа — 0,1 г активного вещества.

При приеме внутрь препарат быстро всасывается, метаболизируется полностью и выводится через почки в течение 48 часов. Препарат малотоксичен, тератогенное действие отсутствует.

Назначают пиридитол внутрь (через 15—30 мин после еды) 2—3

раза в день. Разовая доза для взрослых — 0,1—0,3 г, для детей — 0,05—0,1 г; суточная доза для взрослых — от 0,2 до 0,6 г; для детей — 0,05—0,3 г. В первые 10 дней препарат назначают в меньшей дозе, повышая ее затем при необходимости и хорошей переносимости. Курс лечения от 1—3 до 6—8 месяцев у взрослых и от 2 недель до 3 месяцев — у детей. Повторные курсы назначают через 1—6 месяцев у взрослых и 3—6 месяцев — у детей.

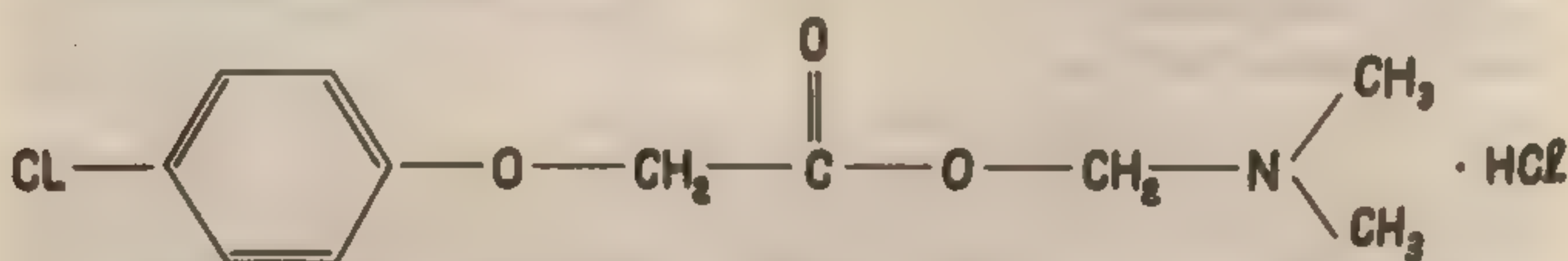
При применении пиридитола возможны головная боль, тошнота, бессонница, раздражительность, у детей — психомоторные возбуждения, нарушение сна. Эти нарушения исчезают при снижении дозы. Препарат не рекомендуется принимать в вечерние часы.

Противопоказанием для приема пиридитола, как и пираретама, является состояние психомоторного возбуждения и, кроме того, эпилепсия и гиперстенические проявления в рамках астенических состояний.

Ацефен (Acephenum). Коммерческие названия: Аналукс (ПНР), Церутил (ГДР). Синонимы: Analux, Centrophenoxine, Cerytil, Claretel, Clofenoxine, Lucedril, Meclophenoxati Hydrochloridum, Meclophenoxate Hydrochloride, Meclon, Mexazine, Nasantol, Proseryl, Roroxyl и другие.

Химическое название: В-диметиламиноэтилового эфира параклорфеноксиуксусной кислоты гидрохлорид.

Структурная формула:



Белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде и спирте. Это вещество известно еще с 1959 года (Thuiller et al., 1959). Его молекула содержит две части, одна из которых — пара-хлорфенилуксусная кислота — является синтетическим аналогом ауксина, обнаруженного в растениях. Как известно, ауксины участвуют в метаболизме углеводов, переводя его с пути окисления, завершающегося циклом трикарбоновых кислот, на путь пентозного цикла, метаболиты которого имеют значение для роста и регенерации растений (Nandy, 1968). Вторая часть молекулы образована диметиламиноэтанолом — нейростимулятором, предшественником ацетилхолина (Benešova, 1979).

Центрофеноксин (ацефен) оказывает умеренное стимулирующее влияние на центральную нервную систему, в частности, на систему «гипоталамус — гипофиз», активирует обменные процессы, улучшает симпатическую передачу в гипоталамической и других

областях мозга
ский. 1984). L
1000 мг) центр
но с его влиян
тивирует кору
ЭЭГ человека и
pešova, 1979).

Выраженный
на нейрометабо
этого вещества
рез гематоэнцеф
сии, при интокс
1963; Thuiller, 1

Установлено
тенциал митохон
нян, Ю. А. Бело
молекулу АТФ
ному фосфорили
центрофеноксина
ной недостаточн
кровотока, что,
опосредуется так
авторов описывае
цина, которые об
ных (Nandy, 196
ния центрофенок
рых животных н
животных.

Ацефен (цент
желтой оболочкой
0,25 г для инъек
раствора хлорида

Препарат назн
кожно, внутримыш

продолжается 1—
феноксин быстро
лируется. Выводи

Длительный (в
центрофеноксина)

стройств памяти и
зом в отличие от б

хической активнос
(А. У. Тибилова,

Центрофенокси

областях мозга (А. М. Гурленя, В. И. Талапин, 1978; М. Д. Машковский, 1984). Luisi (1963) указывает, что в высоких дозах (около 1000 мг) центрофеноксин тормозит лактацию у женщин, что связано с его влиянием на гипофизарную систему. Центрофеноксин активизирует кору мозга и кортикодиэнцефальные связи. На записях ЭЭГ человека и животных регистрируется реакция активации (Benešova, 1979).

Выраженным действием центрофеноксина является его эффект на нейрометаболизм. В экспериментах на животных под влиянием этого вещества повышается скорость проникновения глюкозы через гематоэнцефалический барьер и ее утилизация в условиях аноксии, при интоксикациях и гравитационных перегрузках (Nickel et al., 1963; Thuiller, 1963; Nakajima, Thuiller, 1964).

Установлено, что центрофеноксин повышает энергетический потенциал митохондрий, стабилизирует их мембраны (Э. Б. Арушанян, Ю. А. Белозерцев, 1979). В опытах с включением метки P^{32} в молекулу АТФ выявлено, что препарат способствует окислительному фосфорилированию в клетках мозга. Однократное введение центрофеноксина в больших дозах больным с цереброваскулярной недостаточностью вызывает повышение скорости мозгового кровотока, что, как полагают авторы (Herrschaft et al., 1974), опосредуется также через улучшение мозгового метаболизма. Ряд авторов описывает влияние центрофеноксина на гранулы липофусцина, которые обнаруживаются в нервных клетках старых животных (Nandy, 1968; Glees, Spoerri, 1975). После повторного введения центрофеноксина липофусцин исчезает, и нервные клетки старых животных ничем не отличаются от нервных клеток молодых животных.

Ацефен (центрофеноксин) выпускают в таблетках, покрытых желтой оболочкой, по 0,1 г в упаковках по 50 штук и во флаконах по 0,25 г для инъекций с применением стерильного изотонического раствора хлорида натрия.

Препарат назначают внутрь по 0,1—0,3 г 3—5 раз в сутки, подкожно, внутримышечно или внутривенно по 0,25 г. Курс лечения продолжается 1—3 месяца. После внутривенного введения центрофеноксин быстро (в течение 15 мин) проникает в мозг, где аккумулируется. Выводится с мочой в течение 8 часов (Benešova, 1979).

Длительный (в течение 2 недель) прием ацефена (сов. аналога центрофеноксина) в дозе 300 мг в день приводит к снижению расстройств памяти и ориентировки у больных с соматогенным психозом и отличие от больных с деменцией, у которых повышение психической активности не распространяется на показатели памяти (А. У. Тибилова, В. Поппе, 1988).

Центрофеноксин эффективен при астенических состояниях

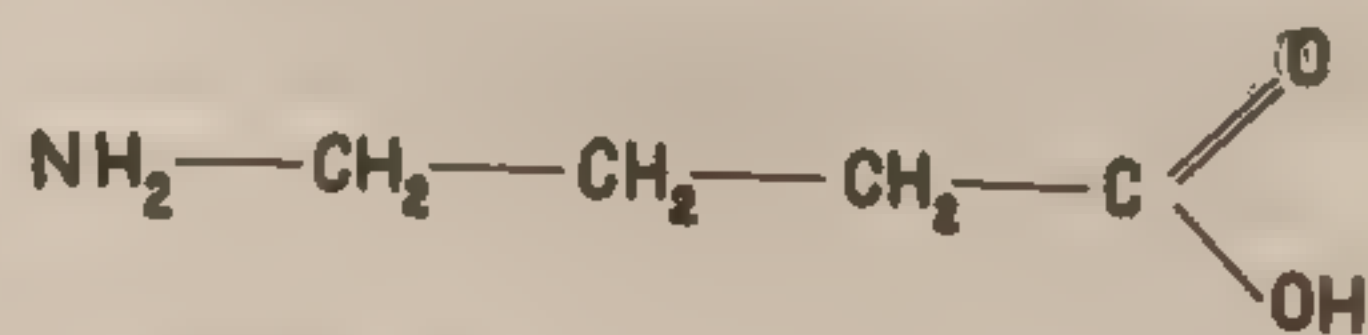
(ипохондрические и астенохондрические состояния, при психозах позднего возраста, при травматических и сосудистых заболеваниях головного мозга), а также при неврозах навязчивости и других невротических состояниях. В клинике нервных болезней ацефен применяют также при диэнцефальном синдроме, нарушениях мозгового кровообращения, при боковом амиотрофическом синдроме. Ацефен можно назначать в сочетании с аминазином, мепротаном и другими психотропными препаратами.

Препарат обычно хорошо переносится. Иногда возможны побочные эффекты в виде обострения бредовых и галлюцинаторных переживаний, чувства страха и тревоги (при параноидной и галлюцинаторной симптоматике). Препарат противопоказан при инфекционных заболеваниях центральной нервной системы.

Несмотря на то, что вещество нетоксично и безвредно, его физиологическое действие может иметь нежелательные побочные эффекты (WHO, 1976). Была обнаружена повышенная смертность у пожилых при лечении центрофеноксидом от внезапной аритмии. Этот эффект объясняют влиянием диметиламиноэтанола: центрофеноксин в организме довольно быстро распадается до молекулы деанола, которая конкурирует с холином в ацетилхолиновом синтезе и нарушает процессы передачи в сердце, являясь фальштрансммитером. Поэтому пожилым или больным с повышенной чувствительностью центрофеноксин рекомендуют назначать в дозе, не превышающей 100 мг.

Пантогам — Pantogamum, синонимы: Calcium homopantothenat, Calcium hopantenat.

Пантогам является кальциевой солью Д-гомопантотеновой кислоты — одного из природных гомологов пантотеновой кислоты, в которой бета-аланин замещен на гамма-аминомасляную кислоту.

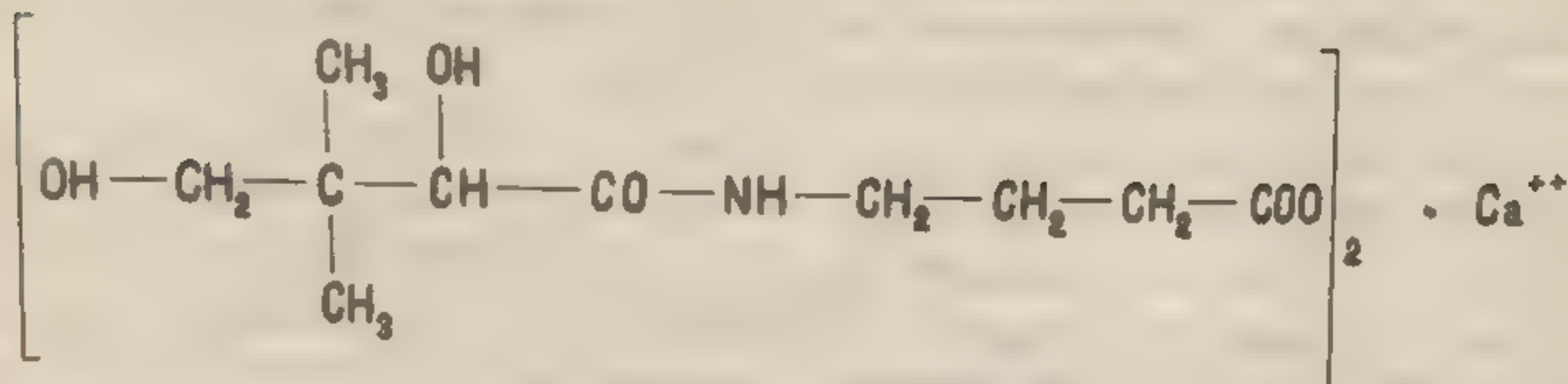


Гамма-аминомасляная кислота

Гомопантотеновая кислота присутствует в тканях головного мозга (ее количество там составляет 0,5—1,0% от общего содержания ГАМК), а также довольно широко распространена в растительных и животных тканях (Bolanger et al., 1952; Biserte, Serilan, 1954; Darviel et al., 1971).

Химическое название кальциевой соли Д-гомопантотеновой кислоты (пантогама): Д(+)-альфа-диокси-бета, бета-диметилбутирил-гамма-аминомасляная кислота.

Структурная формула:



Эмпирическая формула: $(\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N})_2\text{Ca}$.

Молекулярная масса: 504.

Пантогам — белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, плохо — в этиловом и метиловом спиртах; pH водного раствора 7,9—9,0.

Впервые синтез гомопантотеновой кислоты был осуществлен в Японии в 1965 году с целью получить аналог ГАМК, легко проникающий через гематоэнцефалический барьер. Кальциевая соль Д-гомпантотеновой кислоты (пантогам) синтезирована во Всесоюзном научно-исследовательском витаминном институте В. М. Копелевичем и соавторами.

По фармакологическим свойствам пантогам имеет элементы сходства с ГАМК и пантотеновой кислотой. Пантогам оказывает выраженное противосудорожное действие на моделях коразоловых судорог и судорог, вызываемых максимальным электрошоком, семикарбазидом, тиосемикарбазидом (Л. Г. Полевой, В. М. Копелевич, 1977). Депримирующая направленность психофармакологических свойств проявляется в снижении спонтанной двигательной активности, фенаминовой гиперактивности, ориентировочной реакции, в пролонгировании действия барбитуратов, миорелаксации (Б. Ф. Дорофеев и соавт., 1976). Пантогам улучшает обменные процессы, повышает устойчивость животных к гипоксии, уменьшает реакции на болевые раздражения, снижает агрессивность (М. А. Израэлит и соавт., 1972; Б. Ф. Дорофеев, 1977). Препарат не оказывает заметного влияния на биоэлектрическую активность мозга, на периферические адрено-и холинореактивные системы, оказывает кратковременное умеренное гипотензивное действие (М. А. Ковлер и соавт., 1980; М. Д. Машковский, 1984).

Механизм нейротропного действия пантогама изучен недостаточно. Полагают, что эффекты пантогама обусловлены действием всей молекулы этого соединения, поскольку гомопантотеновая кислота выводится из организма в неизменном виде. Часть нейротропных эффектов пантогама может реализовываться на уровне системы ГАМК — глутаминовой кислоты. В больших дозах (2 мг/кг) гомопантотеновая кислота снижает содержание ГАМК на 13%, глутаминовой кислоты — на 15% (В. Г. Ковальчук, 1977). Автор пред-

полагает, что это снижение уровня ГАМК свидетельствует в пользу той концепции, что гомопантотеновая кислота в мозговой ткани существует как резервная форма ГАМК.

Пантогам, как и пирацетам, относят к группе препаратов с нейрометаболическим типом действия (А. И. Нисс и соавт., 1983). Препарат усиливает биоэнергетику мозга; выявлено участие пантогама в окислении жирных кислот, окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот; он участвует в составе коэнзима А в цикле трикарбоновых кислот. Наряду с этими свойствами пантогам несколько снижает уровень холестерина и бета-липопротеидов в крови.

Клиническое применение пантогама в качестве седативного и противосудорожного средства базируется на его ГАМК-положительных эффектах в центральной нервной системе. Его нейрометаболическое действие в настоящее время также широко используется в психиатрии (в том числе и детской), геронтологии, неврологии. Пантогам улучшает состояние больных при церебральной недостаточности экзогенно-органического генеза, уменьшает моторную возбудимость, активизирует умственную и физическую работоспособность. Применение препарата полностью устраняет астенические и вегетативные расстройства; отмечают, что у больных «выравнивается» настроение: они становятся активнее, бодрее, повышается работоспособность, улучшается память, появляется ощущение «свежести» и «легкости» в голове (В. М. Авакумов, М. А. Ковлер, 1980).

Однако, несмотря на сходство областей применения пантогама и другого нейрометаболического стимулятора — пирацетама, есть ряд особенностей в клиническом использовании пантогама. В отличие от пирацетама и тем более пиридитола пантогам оказывает положительное влияние на невротические и неврозоподобные расстройства. Это действие пантогама позволяет сравнить его с действием транквилизаторов (А. И. Нисс и соавт., 1983). Пантогам более эффективен при психопатоподобных состояниях с выраженной моторной расторможенностью (М. Л. Цуцельковская и соавт., 1982). Препарат эффективен также при гиперкинетических расстройствах, джексоновской эпилепсии, паркинсонизме (на явлениях нейрорептического паркинсонизма пантогам действия не оказывает), треморе, клонической форме заикания у детей (И. Г. Авруцкая, 1980; А. И. Нисс и соавт., 1983). Как и пирацетам, пантогам назначают при плохой переносимости нейрорептиков, антидепрессантов и транквилизаторов. Были получены положительные результаты при лечении гиперкинезов, вызванных применением нейрорептиков у больных шизофренией (В. М. Авакумов, М. А. Ковлер, 1980). Авторы предполагают, что препарат обладает известным тропизмом к патологическим сдвигам, вызываемым ней-

ролептикам
нергическ
эффект при
ных средств
изменения
левания бы
(В. М. Авак
Пантогам
возрасте 5—
с другими п
Особенно
чение умств
цистов, пан
ся стимули
влияет на по
ральных пар
пантогамом
психическая
тогама в тер
ва и соавт.,
Пантогам
пиридитолом
соавт., 1983)
сивную сим
Пантогам
50 таблеток.
нут.
Разовая д
суточная доз
Курс лечени
цев. Повтор
Детям пр
гам назнача
течение 3 ме
раза в день
Для корр
пантогам наз
дозе 1,5—3,0
дозе 0,75—2
При эпил
в суточной д
дозе 2—3 г.
Детям пр
при гиперки

ролептиками и подкорковых образованиях (в частности, в дофаминергических системах). Отмечается выраженный терапевтический эффект при добавлении пантогама в комплекс других нейротропных средств для лечения шизофрении, особенно если негативные изменения личности носили неглубокий характер, а давность заболевания была относительно незначительной (не более 10 лет) (В. М. Авакумов, М. А. Ковлер, 1980).

Пантогам эффективен при лечении эпилепсии, особенно детей в возрасте 5—15 лет. Для взрослых препарат назначают в комплексе с другими противосудорожными средствами.

Особенно важной областью применения пантогама является лечение умственно отсталых детей. Как показали данные клиницистов, пантогам оказывает противосудорожное действие, является стимулятором психического развития ребенка, положительно влияет на поведение и речь ребенка при эпилепсии, детских церебральных параличах, последствиях энцефалита. В процессе лечения пантогамом у детей улучшается внимание, память, повышается психическая активность. Отмечается положительный эффект пантогама в терапии олигофрении, шизофрении у детей (Н. Б. Ласкова и соавт., 1977; В. М. Авакумов, М. А. Ковлер, 1980).

Пантогам малоэффективен (по сравнению с пирацетамом и пиридолом) в терапии хронического алкоголизма (А. И. Нисс и соавт., 1983) и неэффективен в отношении воздействия на депрессивную симптоматику.

Пантогам выпускается в таблетках по 0,25 и 0,5 г в упаковке по 50 таблеток. Препарат назначают внутрь после еды через 15—20 минут.

Разовая доза для взрослых — 0,5—1,0 г; для детей — 0,25—0,5 г; суточная доза для взрослых — 1,5—3,0 г; для детей — 0,75—3,0 г. Курс лечения — от 1 до 4 месяцев, в отдельных случаях до 6 месяцев. Повторный курс назначают через 3—6 месяцев.

Детям при умственной недостаточности и олигофрении пантогам назначают по 0,5 г 4—6 раз в день (суточная доза — 2—3 г) в течение 3 месяцев. При задержке речевого развития — по 0,5 г 3—4 раза в день в течение 2—3 месяцев.

Для коррекции побочных эффектов нейролептической терапии пантогам назначают взрослым по 0,5—1,0 г 3 раза в день в суточной дозе 1,5—3,0 г; детям — по 0,25—0,5 г 3—4 раза в день в суточной дозе 0,75—2,0 г. Курс лечения — 1—3 месяца.

При эпилепсии детям назначают по 0,25—0,5 г 3—4 раза в день в суточной дозе 0,75—2,0 г; взрослым — по 0,5—1,0 г в суточной дозе 2—3 г. Курс лечения — до 6 месяцев.

Детям при гиперкинезах различной этиологии, в том числе при гиперкинетическом синдроме последствий нейроинфекций и

травм, ■ также при заикании рекомендуется назначение препарата в разовой дозе 0,25—0,5 г 3—6 раз в суточной дозе 0,75—3 г в течение 1—4 месяцев. Взрослым при гиперкинезе различной этиологии — по 1,5—3,0 г в день в течение 1—5 месяцев.

Пантогам при приеме внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, хорошо проникает через гемато-энцефалический барьер; максимальное его количество в мозге наступает через час после введения. Наивысшая концентрация препарата достигается ■ хвостатом ядре, коре мозга и мозжечке; в спинном мозге она относительно низка (В. А. Розанов и соавт., 1976; Nishizawa et al., 1969). Препарат в организме не кумулируется, ■ терапевтических дозах пантогам почти полностью выводится с мочой в течение суток в неизмененном виде.

Препарат малотоксичен. Величина острой токсичности (LD_{50}) при внутривенном введении мышам составляет 2250 мг/кг. Данные изучения хронической токсичности свидетельствуют, что пантогам не оказывает отрицательного влияния на состояние крови и внутренних органов и не вызывает местнораздражающего действия. Больные хорошо переносят препарат. В редких случаях отмечают появление аллергических реакций (ринит, конъюнктивит, кожное высыпание), которые исчезают с отменой препарата (В. М. Авакумов, М. А. Ковлер, 1980). Противопоказаний к приему пантогама нет.

Аминалон (гаммалон) — Aminalonum, гамма-аминомасляная кислота; синонимы: апогамма, ГАБА, габаллон, гамавекс, гаммалон, гаммар, гаммасол, ганеврин (ПНР), миелоген, миломад.

Химическая формула: $NH_2-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$.

Эмпирическая формула: $C_4H_9O_2$.

Гаммалон — кристаллический порошок белого цвета, немного горьковатый на вкус. Точка плавления — 202—204°C. Хорошо растворим в воде, слабо растворяется ■ спирте при нагревании, нерастворим ■ органическом растворителе.

Являясь биогенным веществом, участвует в обменных процессах центрального торможения в центральной нервной системе, усиливает энергетические процессы, утилизацию глюкозы мозгом, повышает дыхательную активность мозговой ткани, улучшает кровоснабжение, способствует удалению продуктов обмена из мозга (И. А. Сытинский, 1977; А. Н. Гурленя, В. И. Талапин, 1978; К. С. Равевский, В. П. Георгиев, 1986). Гаммалон повышает образование ацетилхолина ■ мозге.

Аминалон (гаммалон) выпускают в таблетках (0,25 г) с сахарной оболочкой, а также для инъекций — 5%-й по 20 мл в ампулах или 20%-й по 100 и 500 мл во флаконах для внутреннего употребления. Применяется внутрь по 0,5—1,0 г 3 раза в сутки, курс лече-

ния — от 2—3 нед
меняется только
Основные пок
сосудистая недо
мозга, кровоизли
облегчает различ
такие, как ослаб
афазия, паралич,
шений.

Аминалон эф
инсультом: быстр
невралгические на
ное артериальное
ческой церебровас
наки энцефалопат
упорядочивалось
истощаемости, ул
Н. Н. Аносов, Б. С
проявляется чере
3 раза в сутки и

Гаммалон (ам
симптомов: снима
прочих, являющи
Гаммалон эф
детей. Лечение г
детей, коэффицие
Эффект лечения
лучения полного
комендуется дава
по 5—10 мл 20%
6 лет — по 8—12
чение суток.

Гаммалон выз
ния, доводя его д
мальное давление
или снижают
гаммалон при
раствора 3 ра
Нейромета
нять его как ср
снотворными ср
подобными газам
мозговых кровен
сопоре назначаю

ния — от 2—3 недель до 2—4 месяцев. Гаммалон для инъекций применяется только для капельного внутривенного введения.

Основные показания к применению гаммалона — церебрально-сосудистая недостаточность, связанная со старением, травмой мозга, кровоизлияниями, атеросклерозом. Гаммалон устраняет или облегчает различные психические или соматические нарушения, такие, как ослабление памяти, нарушения речевой деятельности, афазия, паралич, являющиеся следствием церебро-сосудистых нарушений.

Аминалон эффективен при лечении больных с ишемическим инсультом: быстрее проходят общемозговые симптомы и очаговые невралгические нарушения. Снижается и стабилизируется повышенное артериальное давление у больных с декомпенсацией хронической цереброваскулярной недостаточностью, уменьшаются признаки энцефалопатии: нормализовывалась эмоциональная сфера, упорядочивалось поведение, уменьшались явления психической истощаемости, улучшалась память (Л. С. Петелин и соавт., 1971; Н. Н. Аносов, Б. С. Виленский, 1978). Эффект лечения гаммалоном проявляется через 2—3 недели после приема его по 4—5 таблеток 3 раза в сутки или по 5 мл 20%-го раствора 3 раза в сутки.

Гаммалон (аминалон) способствует улучшению субъективных симптомов: снимает головную боль, шум в ушах, головокружение и прочих, являющихся следствием травмы черепа.

Гаммалон эффективен при лечении умственно слаборазвитых детей. Лечение гаммалоном повышает активность, социабельность детей, коэффициент их умственного развития, успеваемость в школе. Эффект лечения начинает проявляться через 2—3 недели, но для получения полного эффекта требуется 2—4 месяца. Препарат рекомендуется давать детям в возрасте 1—3 лет по 4—8 таблеток или по 5—10 мл 20%-го раствора в течение суток; детям в возрасте 4—6 лет — по 8—12 таблеток или по 10—15 мл 20%-го раствора в течение суток.

Гаммалон вызывает постепенное снижение артериального давления, доводя его до уровня нормального (у лиц старше 40 лет максимальное давление не снижается ниже 140 мм рт. ст.). Смягчаются или снижаются головокружение, бессонница и пр. Назначают гаммалон при гипертонии по 4—5 таблеток или по 5 мл 20%-го раствора 3 раза в день. Эффект наступает через 1—7 дней.

Нейрометаболические эффекты гаммалона позволяют применять его как средство пробуждения от сопора, вызванного наркозом, снотворными средствами, отравлением угарным газом или другими подобными газами, уреимией, а также от сопора из-за повреждений мозговых кровеносных сосудов и печеночного сопора. Гаммалон при сопоре назначают внутривенно капельно в течение 2—3 часов:

15—20 мл 5 %-го раствора в 300—500 мл физиологического раствора для инъекций. Эффект наступает через 3—20 часов после введения препарата.

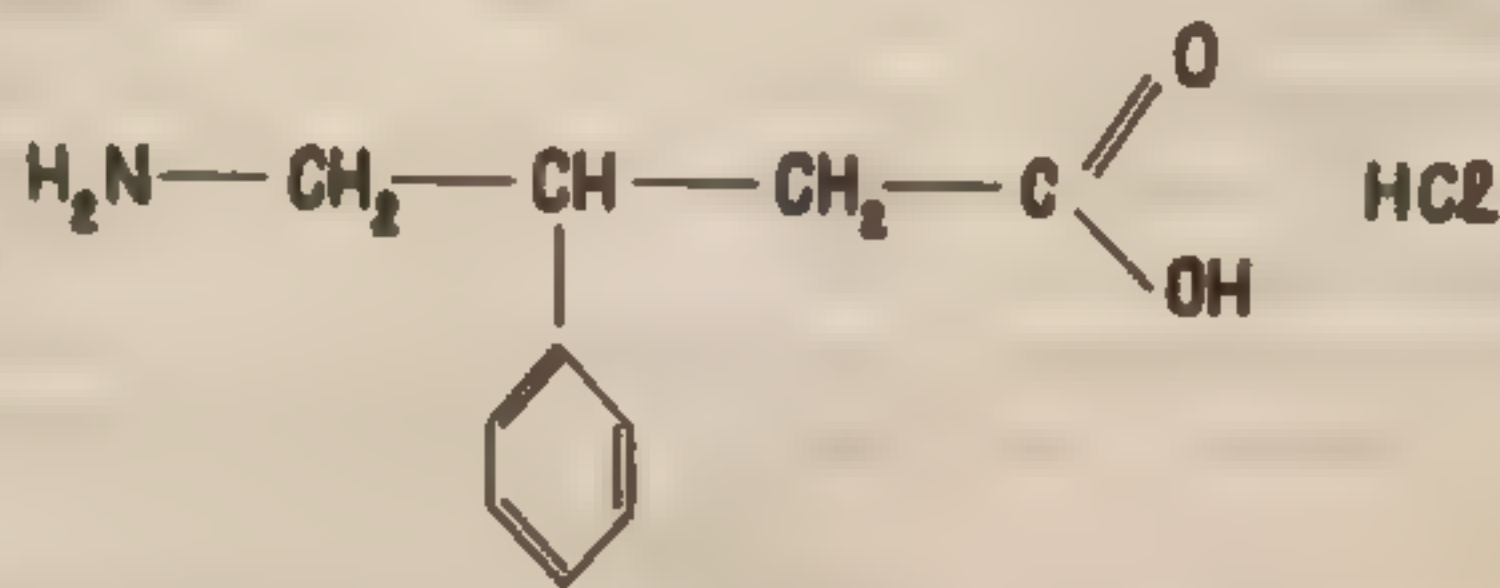
Показания к применению гаммалона следующие (А. М. Гурленя, В. И. Талапин, 1978):

- атеросклероз сосудов головного мозга;
- гипертоническая болезнь;
- хроническая церебрально-васкулярная недостаточность с нарушениями памяти, внимания, речи, головной болью, головокружениями;
- динамическое нарушение перенесенных нарушений мозгового кровообращения с наличием парезов, параличей, черепно-мозговой травмы;
- алкогольная энцефалопатия;
- полиневриты;
- олигофрения;
- детские церебральные параличи;
- эндогенные депрессии;
- астено-ипохондрические проявления.

Среди побочных явлений при приеме аминалона отмечают рвоту, расстройство сна, чувство жара, колебания артериального давления. Противопоказания не установлены.

Фенибут (Phenibutum). Химическое название: гамма-амино-бета-фенил-масляной кислоты гидрохлорид.

Структурная формула:



Белый кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте, рН водного раствора (2,5 %) 2,3—2,7.

По химической структуре фенибут можно рассматривать как фенильное производное ГАМК, а также как производное фенилэтиламина.

Фенибут синтезирован в 1963 году в лаборатории профессора В. В. Перекалина на кафедре органической химии Ленинградского педагогического института им. А. И. Герцена.

Фенибут является первым отечественным транквилизатором с оригинальным спектром психотропного действия. Однако более чем двадцатилетнее изучение фармакологии фенибута не позволяет ■

еского раство
в после введе
А. М. Гурленя

точность с на
головокруже
шений мозго
черепно-моз

гмечают рвоту,
льного давле
гамма-амино

творим в воде,
3—2,7.
ривать как фе
ное фенилэти

ии профессора
Ленинградского

визатором с
нако более чем
е позволяет в



настоящее время отнести его с полной уверенностью к классу транквилизаторов, поскольку его свойства в значительной мере отличаются от свойств бензодиазепиновых и иных транквилизаторов.

Экспериментальные исследования показали, что транквилизирующая активность фенибута отсутствует или слабо выражена в тесте конфликтной ситуации (Р. А. Хаунина, И. П. Лапин, 1976; И. С. Морозов и соавт., 1979; Р. А. Хаунина, М. М. Зобачева, 1981; Л. Х. Алликметс и соавт., 1981). Допускается, что транквилизирующий эффект в этих опытах может быть ослаблен некоторым миорелаксant-седативным эффектом, присущим фенибуту (А. М. Жарковский и соавт., 1981). Однако высказывается и другое, взаимоисключающее предположение о происхождении слабого транквилизирующего действия фенибута в конфликтной ситуации — наличие анальгетического эффекта, который способен симулировать эффективность фенибута в этих опытах (А. М. Жарковский и соавт., 1984).

В психотропной характеристике фенибута выявлен ряд эффектов, обуславливающих его седативное действие: угнетение ориентировочной и двигательной активности, координации движений, снижение мышечного тонуса, гипотермический эффект, потенцирование наркотического действия гексенала, хлоралгидрата, эфира, угнетение эмоциональных реакций, вызванных электроболевым раздражением (И. П. Лапин, Р. А. Хаунина, 1964; Р. А. Хаунина, 1968, 1971, 1978; Л. Б. Нурманд и соавт., 1980). В отличие от транквилизаторов бензодиазепинового ряда фенибут не оказывает противосудорожного действия в опытах с использованием моделей судорог, вызываемых коразолом, стрихнином и электрическим током (Р. А. Хаунина, 1968, 1976). Фенибут лишь несколько ослабляет аудиогенные судороги и судорожное действие тиосемикарбазида, а также незначительно усиливает действие противосудорожных средств (фенобарбитала, дифенина, триметина). Предполагается, что противосудорожное действие фенибута опосредуется его выраженным антигипоксическим влиянием (Р. А. Хаунина и соавт., 1968). Вместе с тем, как недавно было установлено, фенибут оказывает противосудорожное действие более выраженное, чем диазепам на модели кинурениновых судорог, соответствующих «grand mal» форме эпилепсии (И. П. Лапин и соавт., 1983).

Нейрохимической основой транквилизирующего действия фенибута, как полагают, является, по-видимому, его влияние на ГАМК-ергическую систему: связывание фенибута с ГАМК₆ (кальцийзависимым и бикикуллиннечувствительными) рецепторами, усиление высвобождения ГАМК, подавление активности ГАМК-трансаминазы, осуществляющей метаболическую деградацию ГАМК (К. С. Раевский, 1981; Л. К. Ряго и соавт., 1982; Г. И. Ковалев и

соавт., 1982). О ГАМК-ергическом влиянии фенибута свидетельствуют результаты исследования парата в s. nigra и в s. nigra (Л. Х. Алликметс и соавт., 1981). Фенибут вызывает накопление дофамина и серотонина в s. nigra (Л. Х. Алликметс и соавт., 1981).

Депримирующие эффекты фенибута проявляются в диапазоне доз, свывающихся активизирующее влияние фенибута на ноотропное действие фенибутотворчивы. Установлено, что гипоксическое действие фенибута предотвращает амнезию, вызванную снотворными (Л. Х. Алликметс и соавт., 1984). В опытах на животных в ряде реакций пассивного обучения в сложном лабиринте (Ю. Г. Ковалев и соавт., 1981) получено улучшение результатов, свидетельствующее о влиянии фенибута на память и обучение у экспериментальных животных. Есть ряд особенностей действия фенибута с нейрометаболическими эффектами: нормализует метаболизм головного мозга (Л. Х. Алликметс и соавт., 1983); снижает соотношение фосфорилированных и фосфорилированных белков (Л. Х. Алликметс и соавт., 1984).

Изучение влияния фенибута на ГАМК-ергическую систему, что в дозе 0,8 г оказывает стимулирующее действие, улучшая операционные результаты (Л. Х. Алликметс и соавт., 1981). Установлено, что фенибут оказывает различное влияние на функции ее исходного уровня у здоровых и больных с эпилепсией (Х. Л. Варе и соавт., 1983). Курс лечения фенибутом приводит к уменьшению раздражительности синдрома и к улучшению качества жизни больных с эпилепсией. Клинический анализ качества жизни больных с эпилепсией, получавших фенибут, показал, что фенибут улучшает качество жизни больных с эпилепсией перед бензодиазепинами.

соавт., 1982). О ГАМК-ергическом компоненте механизма действия фенибута свидетельствуют также данные опытов с введением препарата в *s. nigra* и вызываемых им контрлатеральных поворотов (Л. Х. Алликметс и соавт., 1981). Фенибут, кроме того, вызывает накопление дофамина и его метаболитов в мозге животных и активирует серотонинергическую систему (Р. А. Хаунина, 1970; Л. Х. Алликметс и соавт., 1979; Л. Б. Нурманд и соавт., 1980).

Депримирующие эффекты фенибута в эксперименте проявляются в диапазоне доз свыше 30 мг/кг, в меньших дозах обнаруживается активирующее, растормаживающее поведение животных влияние фенибута (Н. А. Паткина, Э. Э. Звартау, 1979). Данные о ноотропном действии фенибута в экспериментах на животных противоречивы. Установлено, что фенибут оказывает выраженное антигипоксическое действие в условиях гиперкапнической гипоксии и предотвращает амнезию, вызываемую электрошоком (Р. У. Островская и соавт., 1984). В опытах с использованием выработки условных реакций пассивного и активного избегания, а также моделей обучения в сложном лабиринте с пищевым подкреплением и водном лабиринте (Ю. Г. Ковалев, 1979; Е. Л. Ковалева, 1984) не получено результатов, свидетельствующих об улучшении процессов памяти и обучения у экспериментальных животных. Тем не менее есть ряд особенностей действия фенибута, которые сближают его с нейрометаболическими стимуляторами типа пирацетама. Фенибут нормализует метаболизм мозга, восстанавливая процессы окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания (В. И. Кресюн, 1983); снижает соотношение «лактат/пируват», предупреждает развитие экспериментального отека мозга (В. Е. Новиков и соавт., 1984).

Изучение влияния фенибута на память здорового человека показало, что в дозе 0,8 г препарат оказывает легкое стимулирующее действие, улучшая оперативную память (Т. Г. Аган, 1980; Л. С. Мехилане и соавт., 1981). У больных хроническим алкоголизмом фенибут оказывал различное действие на функцию памяти в зависимости от ее исходного состояния: у больных с ненарушенной функцией запоминания фенибут вызывал снижение индекса памяти, а у больных с пониженной функцией — повышение индекса памяти (Х. Л. Варе и соавт., 1983). При этом отмечается, что под влиянием курса лечения фенибутом в течение 10 дней по 0,75 г в день развивалось уменьшение раздражительности, ослабление симптомов абстинентного синдрома и улучшение сна у больных алкоголизмом.

Клинический анализ действия фенибута показал, что применение препарата в качестве транквилизатора наиболее эффективно при лечении больных с астеническим синдромом. Фенибут имеет преимущества перед бензодиазепиновыми транквилизаторами, ко-

торые состоят в том, что он не вызывает нарушений внимания, координации и точности движений ■ других нарушений, сопутствующих лечению транквилизаторами (Л. С. Мехилане и соавт., 1983).

Малая токсичность, мягкость действия, отсутствие побочных эффектов обосновывают использование фенибута в детской и гериатрической психоневрологии. Препарат назначается для успокоения чрезмерно возбудимых детей и детей-невротиков, ■ также пожилым людям при тревожной суетливости ■ ночном беспокойстве, расстройствах сна. Фенибут снимает страх, тревогу, напряжение, оказывает успокаивающее действие. И хотя транквилизирующее действие фенибута выражено слабо и, возможно, не является его основным действием (Л. С. Мехилане и соавт., 1983), наличие активирующего компонента в спектре его психотропного действия позволило рекомендовать его в качестве «дневного» транквилизатора для оптимизации операторской деятельности и повышения работоспособности летчиков и космонавтов (И. П. Неумывакин и соавт., 1978; Н. Е. Панферова ■ соавт., 1981; Ю. Г. Бобков и соавт., 1984; Г. Д. Глод, П. В. Васильев, 1986). Фенибут не оказывает специфического действия на адрено- и холинергические системы (Р. А. Хаунина, 1964; Р. А. Хаунина, М. М. Зобачева, 1981). Фенибут оказывает нормализующее влияние на функции сердечно-сосудистой системы, не снижая в то же время умственной ■ физической работоспособности ■ ортостатической устойчивости операторов (Н. Е. Панферова и соавт., 1981; Г. В. Ковалев, И. Н. Тюренков, 1981).

Показаниями к применению фенибута являются неврозы и психопатии. Фенибут также назначают ■ качестве успокаивающего средства перед хирургическими вмешательствами или иными сложными болезненными диагностическими процедурами. Изучение клинических эффектов фенибута на базе ряда ведущих клиник СССР (Психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, Психиатрическая клиника им. С. С. Корсакова, Московский институт психиатрии и некоторые другие) позволило рекомендовать фенибут при логоневрозах; тиках функционального ■ органического происхождения у детей; спастичности мышц после церебральных инсультов и травм; нарушениях сна (при неврозах, сосудистых и старческих психозах, а также у практически здоровых людей); гипоманиакальных состояниях при циклотомии; для смягчения электросудорожных припадков и сокращения их длительности; при эмоциональном напряжении у операторов, работающих в трудных условиях (Т. Я. Хвиливицкий, 1981). В качестве гипотензивного средства фенибут рекомендуется для терапии гипертензий при вегето-сосудистой дистонии у детей ■ подростков (Е. И. Волчанский, 1981).

Фенибут выпускают в порошках ■ таблетках по 0,1 и 0,25 г (упаковка по 50 таблеток). Назначают препарат внутрь (до еды) 3 раза ■

внимания. коор-
сопутствующих
авт., 1983).

ствие побочных
в детской и ге-
ется для успокое-
ков, а также по-
ом беспокойстве,
огу, напряжение,
анквилизирующее

не является его
3), наличие акти-
ого действия поз-
транквилизатора
повышения рабо-

мывакин и соавт.,
ков и соавт., 1984;
азывает специфич-
системы (Р. А. Хау-
Фенибут оказывает
судистой системы,
кой работоспособ-

(Н. Е. Панферова
1981).
тся неврозы и пси-
е успокаивающего
или иными слож-

ами. Изучение кли-
щих клиник СССР
терева, Психиатри-
й институт психи-
овать фенибут при
ского происхождения
льных инсультов и
стых и старческих

й); гипоманиакаль-
я электросудорож-
при эмоциональном
трудных условиях фе-
ивного средства сосу-
й при вегето-сосуди-
Волчанский, 1981).
по 0,1 и 0,25 г (упа-
рь (до еды) 3 раза в



день по 0,25 г, курс лечения — 4—6 недель; внутримышечно по 3—10 мл 2,5%-го раствора в 3—5 мл 0,25%-го раствора новокаина 2—3 раза в сутки; внутривенно по 3—10 мл 2,5% раствора с 3—5 мл изотонического раствора натрия хлорида 2—3 раза в сутки; курс лечения — 8—12 дней.

Максимальная разовая доза внутрь взрослым — 0,75 г; лицам старше 60 лет — 0,3 г; детям до 8 лет — 0,15 г; от 8 до 14 лет — 0,4 г.

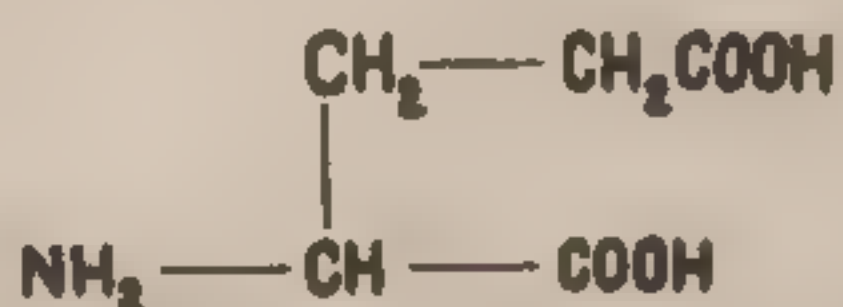
Установлено, что фенибут обнаруживается практически во всех органах и тканях через 15 мин после введения, выводится полностью через сутки с мочой (М. Н. Маслова, Р. А. Хаунина, 1981). В мозг фенибут проникает в незначительных, однако достаточных для изменения функционирования центральной нервной системы количествах.

Лечение фенибутом можно сочетать с назначением других психотропных препаратов.

При первых приемах фенибута или при передозировке может наблюдаться сонливость. Противопоказания не установлены.

Глутаминовая кислота — Acidum glutaminicum, 2-амино-глутаровая кислота; синонимы: ацидоген, ацидулин, глутан, глутанзин.

Химическая структура глутаминовой кислоты:



Глутаминовая кислота — кислая (дикарбоновая) кислота, относится к группе препаратов аминокислот ■ белковых гидролизатов (А. М. Гурленя, В. И. Талапин, 1978).

Аминокислота активно включается ■ энергетический обмен мозговой ткани, играет важную роль в удалении аммиака, кроме того, является источником образования эндогенной ГАМК (К. С. Раевский, В. П. Георгиев, 1986). Глутаминовая кислота участвует ■ азотистом обмене организма, белковом ■ углеводном обменах мозга, стимулирует окислительные процессы (Ю. Г. Бобков ■ соавт., 1984), способствует синтезу ацетилхолина и АТФ, переносу ионов калия, входит в состав белкового компонента миофибрилл. Важна роль глутамата и как самостоятельного возбуждающего нейротрансмиттера в мозгу млекопитающих.

Глутаминовая кислота выпускается ■ порошках (по 0,25 г), таблетках, покрытых оболочкой (по 0,5 г), таблетках, растворимых ■ кишечнике (по 0,25 и 0,5 г). Применяют по 1 г 2—3 раза в сутки внутрь за 15—30 мин до еды; курс лечения — от 1—2 до 6—12 меся-

цев; внутривенно по 10
день курс лечения —
тически исследуют кр
Показания к при
— эпилепсия (мал
шизофрения, психозы
люционные), реактивн
— олигофрения;
— болезнь Дауна;
— миопатия;
— детские церебра
— полиомиелит (о
— интоксикации.

Отмечается ряд поб
кислотой: рвота, понос,
ной нервной системы.

Глутаминовая кисло
почек, желудочно-кише
психозах, лихорадке (

Выпускаются также
таминат (Calcii glutamin
магния глутаминат (Маг
лутин). Эти препараты

также побочным эффек
таминовой кислоте. Ф
ампула по 2 и 10 мл 10

50 мл 10%-го раствора 3
внутривенно по 10 мл 1
курс лечения — 15—20

Показания к примене
судов головного мозга,
ный и сенильный психо

менингит, арахноидит, э
Показания к примен
лые припадки), неврозы
ангионевроз, гипертонич

1978).
Ницерголин (серм
мерголин или никотерг
(Sermion Farmitalia Carlo

свойств в Италии и други
RP 19651; 355/347; NSC
Химическое названи
оксиметил)-10-альфа-ме

цев; внутривенно по 10—20 мл 1 %-го раствора ежедневно или через день, курс лечения — 15—20 инъекций. Во время лечения систематически исследуют кровь и мочу.

Показания к применению глутаминовой кислоты следующие:

— эпилепсия (малые припадки с психическими эквивалентами), шизофрения, психозы (соматогенные, интоксикационные, инволюционные), реактивные состояния;

— олигофрения;

— болезнь Дауна;

— миопатия;

— детские церебральные параличи;

— полиомиелит (острый и восстановительный периоды);

— интоксикации.

Отмечается ряд побочных эффектов при лечении глутаминовой кислотой: рвота, понос, анемия, лейкопения, возбуждение центральной нервной системы.

Глутаминовая кислота противопоказана при болезнях печени, почек, желудочно-кишечного тракта, органов кроветворения, острых психозах, лихорадке (А. М. Гурленя, В. И. Талапин, 1978).

Выпускаются также соли глутаминовой кислоты: кальция глутаминат (*Calcii glutaminas*, синонимы: вивакальций, кальциоамин) и магния глутаминат (*Magnesii glutaminas*, синонимы: глутамаг, магнолутин). Эти препараты по своему фармакологическому действию, а также побочным эффектам и противопоказаниям аналогичны глутаминовой кислоте. Форма выпуска этих препаратов: порошок, ампула по 2 и 10 мл 10 %-го раствора. Применение: внутрь по 20—50 мл 10 %-го раствора 3 раза в сутки, курс лечения — 4—6 месяцев; внутривенно по 10 мл 10 %-го раствора ежедневно или через день, курс лечения — 15—20 инъекций.

Показания к применению кальция глутамината: атеросклероз сосудов головного мозга, посттравматическая эпилепсия, пресенильный и сенильный психозы, реактивные состояния, туберкулезный менингит, арахноидит, энцефалит, полиомиелит (в остром периоде).

Показания к применению магния глутамината: эпилепсия (малые припадки), неврозы, инволюционные психозы, церебральный ангионевроз, гипертонические кризы (В. М. Гурленя, В. И. Талапин, 1978).

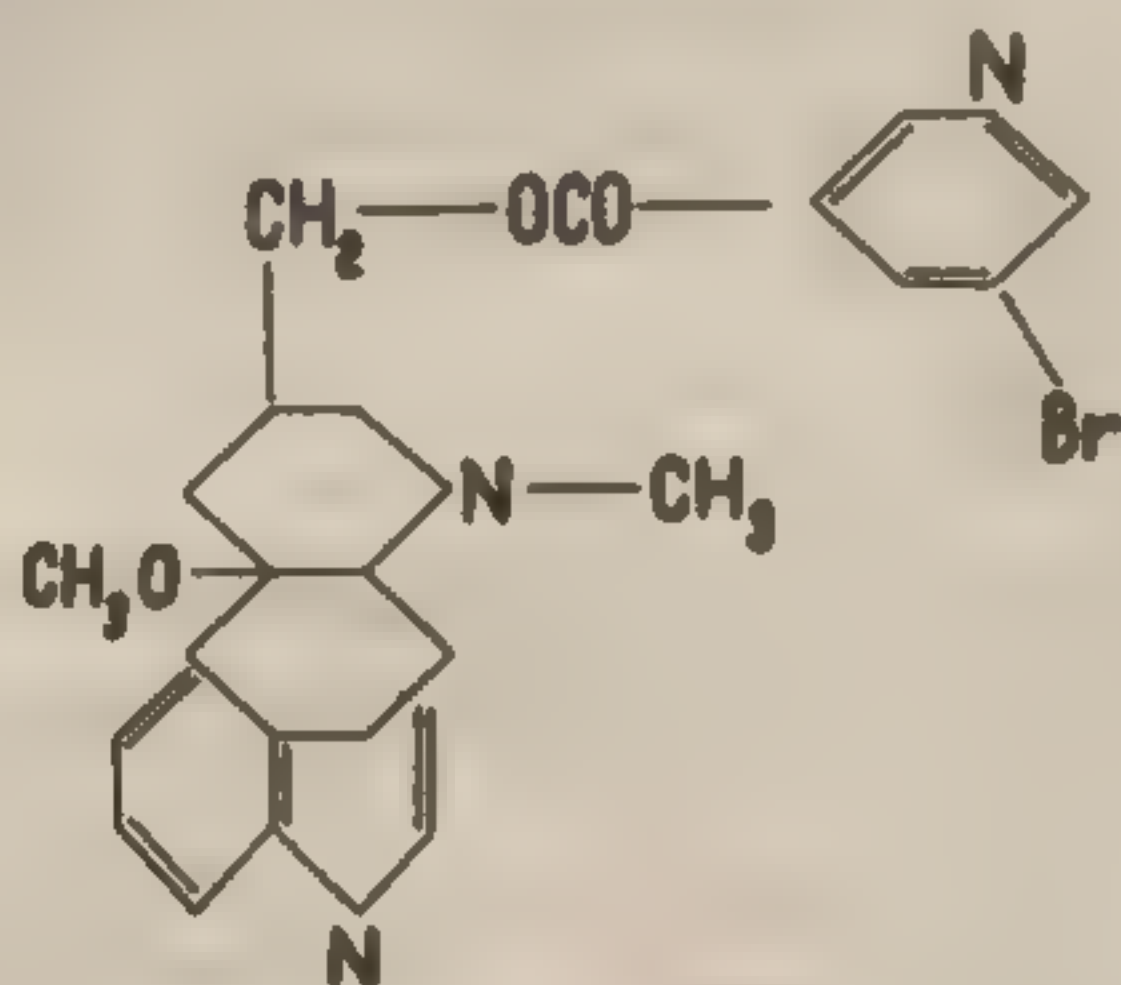
Ницерголин (сермион) — основное название до 1972 года ницерголин или никотерголин. Коммерческое название — сермион (*Sermion Farmitalia Carlo Erba*), кодовые названия при изучении его свойств в Италии и других зарубежных странах: FL 6714; Specia 287; RP 19651; 355/347; NSC-D 150530 E; MNE.

Химическое название: 1,6-диметил-8-бета-(5-бромоникотиноил оксиметил)-10-альфа-метоксиэрголин; синонимы: 10-метокси-1,6-

диметил-эрголин-8-бета-метанол-5-бромоникотинат; эрголин-8-бета-метанол-10-метокси-1,6-диметил-5-бромоникотинат.

Эмпирическая формула: $C_{24}H_{26}BrN_3O_3$.

Структурная формула:



Ницерголин — желтовато-белый кристаллический порошок, растворяется в хлороформе, этаноле, бензине, ацетоне, метаноле, эфире и тартаровой кислоте. В воде при комнатной температуре нерастворим. Оптическое вращение:

$$25^{\circ}C = +19 \div +23 \text{ (C=0,5\% в хлороформе)}$$

Ницерголин является дериватом D-лизергиновой кислоты с альфа-адреноблокирующими свойствами. Ницерголин отличается как от D-лизергиновой кислоты, так и от дигидроэрготоксина следующими химическими особенностями:

1) в боковой цепи карбокси-группа заменена цепью гидроксиметила, превращенного в сложный эфир 5-бромникотиновой кислоты без половины пептида;

2) метилирована группа индолазота;

3) в 10-альфа-положении прибавлена группа метокси-;

4) насыщена связь C_9-C_{10} .

По фармакологическим свойствам ницерголин является антагонистом экзо- и эндогенных катехоламинов, связывающихся с адренергическими рецепторами; ницерголин оказывает альфа-адреноблокирующее действие (Arcari et al., 1968, 1972). Ницерголин обладает выраженным спазмолитическим свойством, посредством которого реализуется способность препарата повышать артериальный кровоток. Подобно гидратированным алкалоидам спорыньи ницерголин не влияет на гипертензивные эффекты, вызванные стимуляцией гипоталамических и бульбарных центров. Очевидно, что ницерголин отличается от алкалоидов спорыньи тем, что не вызывает вазоконстрикции и не обладает эметическим действием даже в высоких дозах (Bellini, Glässer, 1972).

Ницерголин оказывает действие на метаболизм и энергетику нервной ткани: под его влиянием усиливается захват глюкозы и кислорода в тканях мозга (Benzi et al., 1971) и превращение аденилатов в высокоэнергетические нуклеотиды. Ницерголин восстанавливает АТФ-азную активность нейронов, вызывает селективное накопление циклической АМФ в мозге, вероятно, в связи с его стимулирующим влиянием на аденилатциклазу и блокирующим на фосфодиэстеразу (Moretti et al., 1972; Boretti, Montecucchi, 1972). Улучшение мозгового метаболизма под влиянием ницерголина в опытах на животных подтверждается и прямо, и косвенно при изучении на людях (Pazzaglia, 1972).

Было установлено, что ницерголин оказывает позитивное влияние на церебральные функции: у кошек с ишемией мозга под влиянием ницерголина быстро восстанавливалась ЭЭГ и вызванный корковый потенциал.

Не вмешиваясь в механизм ауторегуляции мозговых сосудов, ницерголин повышает мозговой кровоток, снижая сосудистое сопротивление. В опытах *in vitro* ницерголин ингибирует агрегацию человеческих тромбоцитов (Praga, Pogliani, 1970).

Ницерголин эффективен при лечении подострых и хронических церебральных васкулопатий (Pazzaglia, 1972; Maiolo et al., 1972). Более специфично его действие при двигательных и сенсорных нарушениях, афазии, дизартритных симптомах. Очевидное улучшение обнаруживалось в психо-аффективной сфере, ослаблялись или вообще исчезали такие характерные симптомы, как сниженное внимание, ослабление концентрации, потеря памяти, дезориентация, потеря сознания и т. д. (Nebuloni, 1972; Guardamagna, Negri, 1972). Положительный эффект сермиона на психоэмоциональные симптомы цереброваскулярной недостаточности наблюдали при 6-недельном лечении (30 мг/кг): улучшались память на текущие события, внимание, концентрация, ослаблялись тревога, депрессия, эмоциональная лабильность (Latuf, Unkeira, 1980). Психометрическими тестами исследования подтверждено улучшение зрительной и слуховой памяти, внимания, ориентации и повышение интереса к окружающему (Maderna, Marangoni, 1979). Обнаружилось улучшение интеллектуальной деятельности, сниженной у пожилых больных с церебральным артериосклерозом в начальной стадии (Fassio, Fassio, 1981). Еще одна обширная область применения ницерголина — различные облитерирующие и функциональные периферические артериопатии (болезнь Burger'a, артериосклероз, диабет, болезнь Raynaud'a) (Teadli et al., 1969; Sicuteri, 1971).

В отличие от других сосудорасширяющих средств ницерголин не вызывает ортостатической гипотензии в терапевтических дозах; слабое снижение давления наблюдают только у гипертоников. Ги-

потензивные эффекты других средств ницерголин может потенцировать.

Ницерголин выпускают ■ таблетках по 5 мг, сермион — по 10 мг. Ницерголин в ампулах для парентерального введения — по 4 мг. Для перорального введения можно давать водный раствор ницерголина: 5 мг/мл (20 капель равноценны ампуле 1 мг или таблетке на 10 или 20 мг). Ницерголин принимают перорально 5—10 мг 3 раза в день регулярно и ■ течение длительного периода. Для лучшего всасывания рекомендуется принимать препарат натощак. Для внутримышечных инъекций ницерголин назначают по 2—4 мг (2—4 мл) 2 раза в день.

При любом пути введения ницерголин быстро всасывается, ■ наибольшее его количество обнаруживается в печени и почках (Arcaroni et al., 1971, 1972). Из печени, где он, возможно, метаболизируется, ницерголин быстро исчезает, тогда как в почках, которые являются основным путем выведения его метаболитов, препарат обнаруживается в высоких концентрациях. Ницерголин полностью метаболизируется ■ организме, и продукты его метаболизма идентифицированы.

Показания к применению ницерголина:

- диффузный церебральный артериосклероз;
- церебральный артериосклероз при гипертонии;
- церебральный артериосклероз при диабетах;
- тромбоз ■ мозговая эмболия (приступы) в подострой стадии;
- преходящая церебральная ишемия;
- инволюционный синдром у пожилых;
- профилактика васкулярной цефалгии и мигрени;
- периферические васкулопатии различной этиологии (функциональная васкулопатия, болезни Raynaud'a и Burger'a, артериосклероз, диабет).

Как парентеральное, так и пероральное введение сермиона ■ течение 6 месяцев ■ более переносится больными очень хорошо (и объективно и субъективно). Ницерголин имеет преимущество перед применяемыми ранее альфа-адреноблокаторами — фентоламином ■ феноксibenзамином, вызывающими рефлекторную тахикардию и понижение давления, что особенно опасно при сопутствующих сердечных заболеваниях. Ницерголин хорошо переносится даже в стадии острого инфаркта миокарда (Caine, 1979). Побочные эффекты обнаруживаются очень редко и возникают ■ основном при парентеральном пути введения; около 4% больных указывают на некоторые побочные эффекты, из которых большая часть — желудочно-кишечные нарушения (анорексия, тошнота, боли ■ желудке, рвота, желудочные колики). Эти нарушения исчезают при прекраще-

нии лечения. 1
лекарства; гипот
тельная, без соп
сонница, наруше
ния, легко прохо
кают головные б
перфузии головн
Сермион прот
ружилась гиперт
Необходимо
назначении серми
— при введен
ными средствами
ного действия, р
ление;
— несмотря н
ратогенности, сле
менности;
— при паренте
ному полежать в
Ницерголин ха
токсическая доза
составляет 660 м
растворителя). Кар
ния препарата ука
систему: тремор, м
и т. д., затем следу
сов, реже — в теч
Циннаризин
4-дифенилметилпи
бирин, марисан, ми
и другие.
По химической
фенилалкиламинов
сосудорасширяюще
в 1958 году как анти
ружено, что стугеро
ниста норадреналин
зит приток экстрац
мышечных клеток и
свойству стугерон
деформации, сн
ляция и оксиг
и др. — цит.

нии лечения. Также указывают на гипотензию при приеме этого лекарства; гипотензия в основном мягко протекающая, непродолжительная, без сопутствующих кардиоциркуляторных коллапсов. Бессонница, нарушения сна, возникающие как побочный эффект лечения, легко проходят и не требуют прерывания курса. Иногда возникают головные боли во время перфузии препарата, по окончании перфузии головные боли прекращаются.

Сермион противопоказан только тем больным, у которых обнаружилась гипертензия при введении препарата.

Необходимо соблюдать некоторые предосторожности при назначении сермиона:

- при введении сермиона в комбинации с другими гипотензивными средствами возможен потенцирующий эффект гипотензивного действия, рекомендуется контролировать артериальное давление;

- несмотря на отрицательные результаты при исследовании тератогенности, следует избегать введения сермиона во время беременности;

- при парентеральном введении необходимо посоветовать больному полежать в течение нескольких минут.

Ницерголин характеризуется умеренной токсичностью: острая токсическая доза (ЛД₅₀) при внутрибрюшинном введении крысам составляет 660 мг/кг, мышам — 220 мг/кг (в зависимости от растворителя). Картина токсического отравления сразу после введения препарата указывает на его влияние на центральную нервную систему: тремор, мышечные спазмы, конвульсии, птоз, диарея, рвота и т. д., затем следует депрессия, смерть наступает в течение 1—2 часов, реже — в течение нескольких дней.

Циннаризин (стугерон) — *Cinnarizinum*, транс-1-циннамил-4-дифенилметилпиперазин; синонимы: гламил, димитронал, лабирин, марисан, миндронал, митронал, стугерон (ВНР), цинниприн и другие.

По химической структуре циннаризин относят к производным фенилалкиламинов, оказывающих центральное и периферическое сосудорасширяющее действие. Впервые препарат был синтезирован в 1958 году как антигистаминное средство. В дальнейшем было обнаружено, что стугерон обладает свойствами неконкурентного антагониста норадреналина, серотонина, ангиотензина, никотина, тормозит приток экстрацеллюлярного кальция через мембрану гладкомышечных клеток и мембрану эритроцитов; благодаря последнему свойству стугерона увеличивается способность эритроцитов к деформации, снижается вязкость крови, улучшается микроциркуляция и оксигенация тканей (De Gree et al., 1979; Oosterveld, 1980; и др. — цит. по В. Н. Штоку, 1984).

Экспериментальные данные указывают на благоприятное действие стугерона на мозговой кровоток. Внутривенное и внутриартериальное введение препарата в дозе 1 и 5 мг/кг снижает сопротивление мозговых и периферических сосудов, увеличивает пульсовое кровенаполнение в сосудах коры, белого вещества, заднего гиппокампа, хвостатого ядра и верхних бугров четверохолмия ствола мозга (Ivanova et al., 1979; Nikolov et al., 1980 — цит. по В. Н. Штоку, 1984). Эффект нарастал двухфазно: к 15-й и 60-й минутам через 5 мин после введения препарата.

Циннаризин выпускают в таблетках по 0,025 г. Основными показаниями к применению являются следующие (А. М. Гурленя, В. И. Талапин, 1978):

атеросклероз сосудов головного мозга с наличием головной боли, головокружений, шума в голове, нарушений памяти, сенильными расстройствами;

- черепно-мозговая травма;
- болезнь Меньера, Рейно, мигрень;
- облитерирующий эндартериит;
- отек Квинке, крапивница.

Клиническая эффективность препарата обнаружена при лечении как хронических, так и острых цереброваскулярных расстройств, а также при вазомоторной головной боли (В. Н. Шток, 1984). Признаки улучшения состояния наблюдаются через 10—12 дней лечения и становятся отчетливыми при дальнейшем лечении в течение 1—1,5 месяцев (прием препарата по 25 мг 3 раза в день).

Особенностью препарата является его способность понижать возбудимость вестибулярного аппарата, конкретный механизм этого свойства не установлен, но позволяет применять его в клинике как средство для лечения головокружений.

При лечении больных пожилого возраста циннаризин оказался эффективным как антипаркинсоническое средство (начальные проявления сосудистого паркинсонизма) и антиамнестическое средство (Н. Б. Маньковский и соавт., 1977).

При лечении хронической цереброваскулярной недостаточности рекомендуется для получения длительного эффекта назначать циннаризин в течение 3—18 месяцев. При этом побочные явления (сонливость, тошнота, ощущение дискомфорта в эпигастральной области) отмечаются так же редко, как при одномесечном курсе лечения (Radovic et al., 1980; Amery, Oosterveld, 1980 — цит. по В. Н. Штоку, 1984). У некоторых женщин при длительном лечении циннаризином отмечалось гиперполименорея, поэтому предлагается отменять циннаризин в дни менструаций.

Противопоказаний к клиническому применению этого препарата не установлено.

Трентал
ческое назван
Трентал
общим свойс
центральную
формации. Кс
ный центры, Р
сердца и увели
ферическое со
системное арте
тическое дейст
В. Н. Шток, 19
Фармакологи
ностью ингибир
ческой АМФ,
влияние на мозг
на трентал не о
ханизм действи
щение и работ
влияние (синерг
низм с альфа-а
нормализующее
точных мембра
тромбоцитов, п
в связи с этим у
затели, увеличив
В эксперимен
щищает мозг от
ражение мозга
цит. по В. Н. Ш
У больных це
лин увеличивает
ремических зонах
и в гипемически
Nagwart, 1981). Е
вызывать феном
(М. М. Габашвил
Эффективност
преходящим нару
швили и соавт.,
ной недостаточно
сосудистой дисто
возраста.
Предполагаетс

Трентал (пентоксифиллин), производное ксантина, химическое название — 3,7-диметил-1-(5-оксо-гексил)-ксантин.

Трентал относится к психостимуляторам группы ксантина, общим свойством которых является возбуждающее влияние на центральную нервную систему через активацию ретикулярной формации. Ксантины стимулируют дыхательный и сосудодвигательный центры, расширяют коронарные артерии, усиливают систолу сердца и увеличивают ударный объем, снижая одновременно периферическое сосудистое сопротивление и в результате не изменяют системное артериальное давление; ксантины оказывают бронхолитическое действие, увеличивают диурез (М. Д. Машковский, 1972; В. Н. Шток, 1984).

Фармакологические эффекты трентала обусловлены его способностью ингибировать фосфодиэстеразу и повышать уровень циклической АМФ, что сближает его с препаратами, оказывающими влияние на мозговой кровоток, типа кавинтона. В отличие от ксантина трентал не оказывает антагонизма в отношении аденозина. Механизм действия трентала на мозговое и периферическое кровообращение и работу сердца опосредуется через его адренергическое влияние (синергизм с бета-адренергическими агонистами и антагонизм с альфа-адренергическими агонистами), и также через его нормализующее влияние на функцию калий- и натрий-насоса клеточных мембран. Трентал тормозит агрегацию эритроцитов и тромбоцитов, повышает фибринолитическую активность крови, в связи с этим улучшаются реологические и гемостатические показатели, увеличивается насыщение ткани кислородом.

В эксперименте установлено, что трентал (пентоксифиллин) защищает мозг от ишемии: ишемический очаг и гипоксическое поражение мозга уменьшаются (Blum, Cohen, 1978; Muller, 1979 — цит. по В. Н. Штоку, 1984).

У больных цереброваскулярными заболеваниями пентоксифиллин увеличивает мозговой кровоток на 16—35%. При этом в гипемических зонах он возрастает на 8%, в нормемических — на 16% и в гипемических (ишемических) — на 20% (Korpenhagen, 1977; Harwart, 1981). В острой стадии ишемического инсульта он может вызывать феномен обратного внутримозгового обкрадывания (М. М. Габашвили и соавт., 1979).

Эффективность трентала установлена при лечении больных с преходящим нарушением мозгового кровообращения (В. М. Габашвили и соавт., 1979), пожилых с хронической цереброваскулярной недостаточностью и инсультом (В. Н. Шток, 1984), при вегетососудистой дистонии церебрального типа у лиц трудоспособного возраста.

Предполагается, что фармакотерапевтическая эффективность

препарата при цереброваскулярных расстройствах обусловлена не только его вазомоторным действием, улучшающим артериальное и венозное кровообращение, но и его влиянием на гемостаз, реологические показатели и метаболизм мозга.

Внутривенное введение препарата сглаживает общемозговую симптоматику — повышается контактность больных, облегчается головная боль и головокружение, сопровождающие острые нарушения мозгового кровотока, ускоряет обратное развитие общемозговых симптомов, улучшает общее состояние и системную гемодинамику; однако клинический эффект при лечении неврологических расстройств в острой стадии ишемического инсульта признается умеренным (В. Н. Шток, 1984).

При лечении пентоксифиллином больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью уменьшаются головные боли и головокружения, ослабляются признаки эмоциональной лабильности, нарушения сна, более упорядоченным становится поведение, увеличивается психическая и физическая активность. Заметное улучшение вызывает лечение пентоксифиллином у больных с явлениями декомпенсации хронической цереброваскулярной недостаточности — цереброастений, снижением памяти, активного внимания и способности к концентрации при решении психологических задач и др. (В. Н. Шток, 1984).

Сравнение клинической эффективности пентоксифиллина с ноотропным препаратом пиритиоксином (энцефаболом) показало, что в течение первых 6 недель реабилитации больных после инсульта пиритиоксин оказывал более выраженное влияние на показатели неврологических и психологических тестов. В дальнейшем пиритиоксин влиял в основном на элементы двигательной активности, тогда как трентал улучшал высшие корковые функции по данным психологических тестов (Atarachi et al., 1976 — цит. по В. Н. Штоку, 1984).

Трентал выпускается в ампулах по 5 мл (100 мг) для внутриартериального и внутривенного введения и в таблетках (драже в оболочке) по 100 мг.

Через 7 мин после внутривенного введения 200 мг пентоксифиллина его концентрация в плазме составляет 1,2 мкг/мл. С белками крови препарат не связывается. При приеме 100 мг внутрь максимальная концентрация в плазме (2,4 мкг/мл) отмечается через 2 часа. В течение последующего часа происходит полувыведение препарата. Полная элиминация (более 90% — через почки) происходит через 12 часов после внутривенного введения и через 24 часа после приема внутрь.

При лечении острых нарушений мозгового кровотока трентал назначают по 200—500 мг парентерально и 300—600 мг внутрь.

обусловлена не
м артериальное
мостаз, реологи-

обшемозговую
ых, облегчается
ающие острые
развитие обще-
системную гемо-
ении неврологи-
ского инсульта

онической цере-
оловные боли и
альной лабиль-
вится поведение,
ность. Заметное
больных с явле-
ярной недоста-
ктивного внима-
психологических

оксифиллина с
олом) показало,
ых после инсуль-
яние на показе-
. В дальнейшем
гательной актив-
вые функции по
1976 — цит. по

) для внутриарте-
х (драже в обо-

мг пентоксифил-
кг/мл. С белками
мг внутрь макси-
мечается через 2
олувыведение пре-
з почки) происхо-
я и через 24 часа
кровотока трентал
0—600 мг внутрь



Более эффективно применение препарата при внутривенном его введении и введении в сонную артерию (до 500 мг) (В. М. Габашвили и соавт., 1979). Длительность лечения 15—20 дней. Снижение тяжести симптомов наблюдают уже в течение суток, стабилизацию показателей общей гемодинамики — к 7—10-му дню лечения (В. Н. Шток, 1984).

При лечении проходящих нарушений мозгового кровотока лечебный эффект трентала более выражен, и ко 2—3-й неделе лечения наблюдают прекращение атак (ишемических эпизодов) (В. Н. Шток, 1984).

Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности в среднем по продолжительности составляет срок 2 месяца, при сопутствующих расстройствах периферического кровообращения — до 6 месяцев (В. Н. Шток, 1984). Больным рекомендуется повторять месячные курсы 2—3 раза в год.

Благоприятное действие трентала при лечении вегетососудистой дистонии наблюдают через 1—2 недели лечения (В. Н. Шток, 1984).

Имеются данные, что пентоксифиллин положительно влияет на динамику неврологических расстройств в острой стадии ишемического инсульта (В. Н. Шток, 1984), вместе с тем отмечается, что этот препарат может вызывать феномен обратного внутримозгового обкрадывания (В. М. Габашвили и соавт., 1979) — вазоконстрикторный эффект на стороне здорового полушария после инъекции препарата, реже наблюдают прямое сосудистое мозговое обкрадывание (В. Н. Шток, 1984).

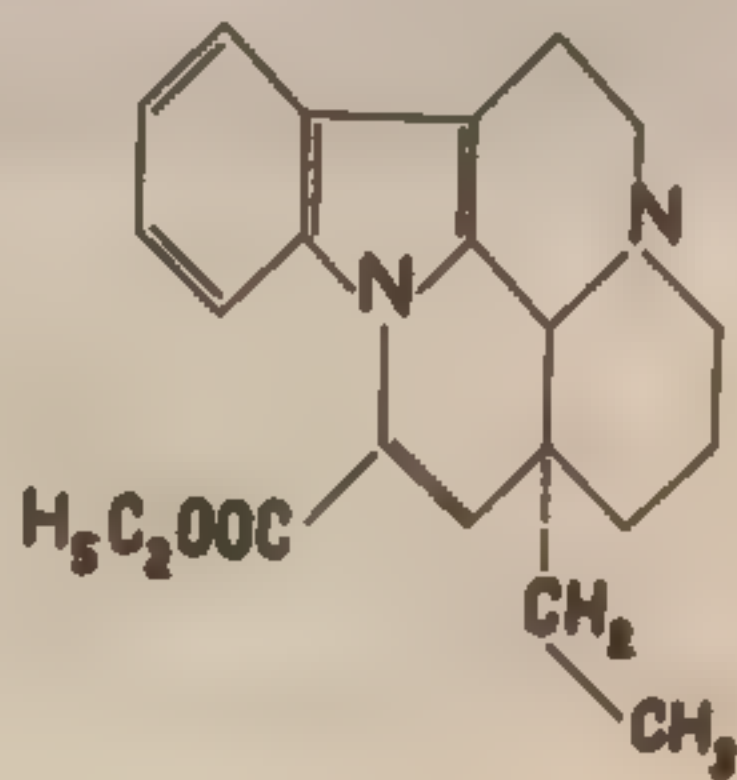
При лечении тренталом в больших дозах (трентал-400-ретард* 3 раза в день) нередко наблюдаются сердцебиения и нарушения сна, поэтому рекомендуется прием препарата в больших дозах ограничить несколькими неделями (Buckert, Harwart, 1976; Kelner, 1976; и др. — цит. по В. Н. Штоку, 1984).

Противопоказания не установлены.

Кавинтон (Cavinton). Синонимы: винпоцетин, Vinpocetine, Vinpocetinum, RGH-4405.

Химическое название: этил-аповинкамин-22-оат (этиловый эфир аповинкаминовой кислоты).

Структурная формула:



* 400-ретард — 400 мг в драже

Эмпирическая формула: $C_{22}H_{16}O_2N_2$.

Белый кристаллический порошок, без запаха, практически не-
растворим в воде, растворим в спирте.

Кавинтон относится к группе алкалоидов малого барвинка, по-
вышающих мозговой кровоток и снижающих цереброваскулярное
сопротивление. В экспериментах на различных видах животных,
наркоотизированных и бодрствующих, при любом пути введения об-
наруживается резкое и избирательное усиление мозгового кровотока
(Karpaty, Szporny, 1976); отмечается, что усиление кровотока на-
ступает прежде всего в тех участках мозга, где сужены сосуды
(Suzuki et al., 1976). Наряду с сосудорасширяющим эффектом
кавинтон вызывает выраженное улучшение мозгового метаболизма:
повышается усвоение кислорода, следствием чего является повыше-
ние переносимости аноксии, усиливается аэробный гликолиз бла-
годаря активизации фосфофруктокиназы, увеличивается содержа-
ние АТФ и соотношение АТФ/АМФ, улучшается микроциркуля-
ция (Biro et al., 1976; Karpaty, Szporny, 1976).

Цереброваскулярные эффекты кавинтона осуществляются по-
средством различных механизмов. Препарат блокирует поглощение
аденозина — важнейшего регулятора местного кровообращения —
эритроцитами, повышая таким образом его концентрацию в крови
(Rosdy et al., 1976) и стимулируя кровоток, с одной стороны, посред-
ством механизма ауторегуляции, с другой — ингибируя процессы
агрегации тромбоцитов. Реологическое состояние крови улучшается
также благодаря ингибирующему влиянию кавинтона на факторы,
вызывающие агрегацию тромбоцитов — серотонин и АДФ. Кавин-
тон активирует церебральный метаболизм, увеличивает синтез био-
генных аминов — норадреналина и дофамина, что в свою очередь
повышает концентрацию ц-АМФ — регулятора ряда основных
функций. Уровень ц-АМФ повышается также благодаря ингибирую-
щему влиянию кавинтона на активность фосфодиэстеразы — фер-
мента, расщепляющего ц-АМФ до АМФ, а также благодаря активи-
рующему влиянию на аденилатциклазу — катализатора послед-
ней стадии синтеза ц-АМФ из АТФ. Схема влияния кавинтона на
цереброваскулярные и нейрометаболические эффекты приведена в
разд. 3. 2 (рис. 8).

Кавинтон оказывает сосудорасширяющее действие, которое свя-
зано с прямым релаксирующим влиянием на гладкую мускулатуру.
Механизм его действия на мозговые сосуды заключается в тормо-
жении входа внеклеточного кальция по электрогенным и хемочув-
ствительным каналам и угнетении мобилизации кальция из внутри-
клеточных депо при деполяризации мембран гладкомышечных кле-
ток сосудов (М. Б. Плотников, А. Н. Котов, 1983; А. С. Саратиков,
М. Б. Плотников, 1984). Введение препарата вызывает небольшое

упаковке) и в ам.
в упаковке.
Препарат на

Препарат на-
поддерживающа-
длительно. Улуч-
курс лечения пр-
винтон назначаю-
20 мг (содержимо-
натрия хлорида).
носит препарат, м-
ной, составляюще-

В таблеточной
другими препара
местим с гепарин
мышечно.

Кавинтон хоро
максимум концен
время полувыведе
низме интенсивно
являются аповинк
reczkey et al., 1976
Выраж

Выраженных п
можно случаи прех
хикардии. В отнош
стем кавинтон безв
щитовидной желези
Данные по остро
ведены в табл. 36.
Противопо
ность

Противопоказана, а также тяжёлые расстройства Церебролизин является гидролизатом белка; соли

упаковке) и в ампулах (2 мл содержат 10 мг субстанции) по 10 штук в упаковке.

Препарат назначают внутрь по 1—2 таблетки 3 раза в день, поддерживающая доза — по 1 таблетке 3 раза в день. Принимают длительно. Улучшение наблюдается обычно через 1—2 недели; курс лечения продолжается около 2 месяцев. Парентерально кавинтон назначают капельно внутривенно с начальной суточной дозы 20 мг (содержимое 2 ампул в 500—1000 мл изотонического раствора натрия хлорида). При необходимости и если больной хорошо переносит препарат, можно осторожно повышать дозу до общей суточной, составляющей 1 мг на кг веса тела.

В таблеточной форме препарат не вступает во взаимодействие с другими препаратами. В инъекционной форме кавинтон несовместим с гепарином. Нельзя вводить раствор подкожно и внутримышечно.

Кавинтон хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимум концентрации в тканях наблюдается через 2—4 часа, время полувыведения составляет около 6 часов. Кавинтон в организме интенсивно метаболизируется, основными метаболитами являются аповинкаминовая кислота и гидроксивинпоцетин (Vereczkey et al., 1976; Vereczkey, Szporny, 1976).

Выраженных побочных эффектов кавинтон не вызывает. Возможны случаи преходящего снижения артериального давления и тахикардии. В отношении остальных жизненно важных органов и систем кавинтон безвреден: он не влияет на функцию почек, печени, щитовидной железы, дыхательную систему.

Данные по острой токсичности этого венгерского препарата приведены в табл. 36.

Противопоказанием для приема кавинтона является беременность, а также тяжелые ишемические заболевания сердца и тяжелые расстройства сердечного ритма.

Церебролизин — Cerebrolysinum (СФРЮ). Препарат является гидролизатом мозгового вещества, освобожденным от белка; содержит 18 аминокислот.

Фармакологическое действие препарата состоит в нормализации обменных процессов в центральной нервной системе. Церебролизин повышает работоспособность, восстанавливает умственную активность (А. М. Гурленя, В. И. Талапин, 1978).

Препарат применяют при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями функций центральной нервной системы: после травм мозга и операций на головном мозге, после перенесенных кровоизлияний или воспалительных процессов, как вспомогательное средство при малой эпилепсии и нарколепсии, при легких формах умственной отсталости у детей, а также при разных формах веге-

Таблица 36

Исследование острой токсичности кавинтона
(Cholnoky, 1980)

Вид животных	Способ введения	ЛД ₅₀ (95% предел достоверности)
Мыши	внутривенно	23 (20,5—26,5)
	перорально	935 (800—1150)
	внутрибрюшинно	161,2 (133,4—182,7)
Крысы	внутривенно	23,5 (20,5—29,5)
	перорально	1625 (1250—2700)
	внутрибрюшинно	133,8 (116,8—150,6)
Собаки	внутривенно	54

тативной дистонии (А. М. Гурленя, В. И. Талапин, 1978; М. Д. Машковский, 1984).

По эффективности церебролизин не уступает кавинтону при лечении больных с гипертонической энцефалопатией, превосходя эффективность таких ноотропных средств, как энцефабол и пирацетам (Н. В. Лебедева, 1986).

Препарат выпускают в ампулах по 1 мл (1 мл водного раствора соответствует по содержанию аминокислот примерно 1 г свежей мозговой ткани). Назначают препарат внутримышечно по 1 мл ежедневно или через день, или по 1—2 мл через 2—3 дня. Курс лечения — 20—40 инъекций.

Противопоказания и побочные явления не установлены.

Пикамилон (Pusamilonum) — натриевая соль N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты — представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, гигроскопичный, легко растворимый в воде.

Уже в начале исследований было установлено, что препарат быстро проникает через ГЭБ. Существенная роль ГАМК в центральной и периферической регуляции мозгового кровообращения, а также наличие остатка никотиновой кислоты, обладающей вазоактивными свойствами, обусловило в первую очередь изучение цереброваскулярных свойств пикамилона.

Пикамилон в эксперименте на животных оказывает положительное влияние на мозговое кровообращение, а также проявляет свойства транквилизатора со стимулирующим компонентом.

Изучение влияния препарата на мозговое кровообращение и его нервную регуляцию проведено в опытах на кошках под общей анестезией, а также на бодрствующих кошках в свободном поведении в экспериментальной камере и ненаркотизированных кроликах. Показано, что пикамилон увеличивает мозговое кровообращение и

понижает тонус сосудов, в этом увеличении кровяного давления происходит в значительной степени. Следует подчеркнуть, что препарат действует как при внутривенном, так и при внутримышечном введении (Р. П. Круглик, 1989).

Пикамилон по своему эффекту значительно превосходит другие препараты, влияющие на тонус сосудов.

Пикамилон по влиянию на нервную регуляцию кровообращения превосходит другие препараты, влияющие на тонус сосудов.

В механизме действия пикамилона на нервную регуляцию кровообращения в симпатической системе участвуют различные звенья, в частности, каротидного и вертебрального рефлекса, значительное влияние оказывает на тонус сосудов. В механизме действия пикамилона на нервную регуляцию кровообращения в симпатической системе участвуют различные звенья, в частности, каротидного и вертебрального рефлекса, значительное влияние оказывает на тонус сосудов.

Препарат не обладает седативными свойствами. При изучении влияния пикамилона на нервную регуляцию кровообращения в симпатической системе участвуют различные звенья, в частности, каротидного и вертебрального рефлекса, значительное влияние оказывает на тонус сосудов. В механизме действия пикамилона на нервную регуляцию кровообращения в симпатической системе участвуют различные звенья, в частности, каротидного и вертебрального рефлекса, значительное влияние оказывает на тонус сосудов.

понижает тонус сосудов в обеих артериальных системах мозга. При этом увеличение кровоснабжения мозга у бодрствующих животных происходит в значительно большей степени, чем в условиях общей анестезии. Препарат также понижает уровень артериального давления. Следует подчеркнуть, что обнаруженные эффекты проявляются как при внутривенном, так и при пероральном введении препарата (Р. П. Кругликова-Львова, М. А. Ковлер, Р. С. Мирзоян и др., 1989).

Пикамилон по силе и длительности церебро-васкулярного эффекта значительно превосходит как ГАМК, так и никотиновую кислоту.

Пикамилон по влиянию на мозговое кровообращение в сравнительных экспериментах оказался эффективнее папаверина, ниаламида, компламина (теоникола) и дигидроэрготоксина (редергина).

В механизме действия препарата существенную роль играет его влияние на нервную регуляцию мозгового кровообращения. Он ослабляет изменения церебрального кровотока во время вазомоторного рефлекса, значительно угнетает констрикторные реакции сосудов каротидного и вертебробазиллярного бассейнов, вызванные раздражением афферентных волокон соматических нервов. Вызывает постепенно развивающееся угнетение тонической и рефлекторной активности и симпатических нервах (Бендиков Э. А. и др., 1972). Полученные данные указывают на способность пикамилона проникать через ГЭБ и оказывать депримирующее влияние на центральную регуляцию мозгового кровообращения.

Препарат не обладает симпато- и адренолитическими свойствами. При изучении пикамилона по тестам нейрофармакологического скрининга установлены транквилизирующие свойства, которые проявляются при введении малых доз. Так, в дозе 1 мг/кг препарат предотвращает отрицательные последствия эмоционального стресса (нормализует у кошек ориентировочную реакцию и внимание, нарушенные реакцией ярости и страха); подобно диазепаму, он оказывает угнетающее влияние на мотивированную агрессию, обусловленную борьбой крыс за территорию (ED_{50} при введении внутрь составляет 0,42 мг/кг, при внутрибрюшинном введении — 0,36 мг/кг). На выраженность немотивированной агрессивности препарат не влияет. Он оказывает транквилизирующее действие на характер изменения внутривидовых отношений: угнетает реакцию избегания у крыс при электроболевым раздражении другой особи, по активности приближаясь к диазепаму (ED_{50} для пикамилона при внутрибрюшинном введении составляет 2,9 мг/кг, для диазепама — 1,3 мг/кг). В дозах 10—40 мг/кг препарат оказывает депримирующее влияние на систему отрицательных эмоций гипоталамического уровня.

Для препарата характерно наличие не только транквилизирующего эффекта без седативного компонента, но и элементов стимулирующего действия. При определении влияния на порог «самостимуляции» установлено, что в более высоких дозах (80 и 160 мг/кг) по сравнению с малыми дозами, вызывающими транквилизирующий эффект, пикамилон снижает порог «самостимуляции» (подобно фенамину) и вместе с тем уменьшает число самораздражений, т. е. оказывает активирующее влияние на структуры положительного подкрепления. Стимулирующее действие препарата установлено так же по влиянию на эффекты снотворных и наркотических средств. Так, в дозе 100 мг/кг пикамилон в 1,7 раза уменьшает длительность снотворного эффекта гексобарбитала натрия и в 2 раза — продолжительность тиопенталового наркоза.

Ценным свойством препарата оказалась его способность восстанавливать в короткий срок психическую и физическую работоспособность крыс, утраченную при переутомлении. После введения пикамилон в дозе 5 мг/кг восстанавливаются оборонительные условные рефлексы (вскакивание на стержень) после их исчезновения в результате утомления (на 130% при 12% в контроле). В дозе 50 мг/кг он восстанавливает физическую работоспособность в период часового отдыха (при плавании крыс с нагрузкой) на 76% при 38% в контроле; в аналогичных условиях оксибутират натрия лишь в дозе 100 мг/кг оказывал положительное влияние на процессы восстановления работоспособности в условиях минимального отдыха.

Препарат обладает способностью нормализовать условнорефлекторную деятельность животных, нарушенную алкоголем при остром его применении.

В дозе 125 мг/кг пикамилон понижает спонтанную двигательную активность, а в дозе 500 мг/кг сокращает продолжительность апоморфиновой и фенаминовой стереотипии и ослабляет апоморфиную гипотермию, но не влияет на двигательную активность мышечной, стимулированную апоморфином и фенамином. Эти данные указывают на то, что у препарата в больших дозах проявляются депримирующие свойства. Противосудорожное действие (на модели с подкожным введением коразола) пикамилон в дозах 25—100 мг/кг не оказывает (Р. П. Кругликова-Львова, М. А. Ковлер, Р. С. Мирзоян, Ю. В. Буров и др., 1989).

Пикамилон на модели шоковой амнезии условной реакции пассивного избегания, подобно другим ГАМК-ергическим веществам (натрия оксибутират, фенибут, пантогам), проявляет антиамнестические свойства (Т. А. Воронина, Т. Л. Гарибова и др., 1987). На экспериментальных моделях различных гипоксических состояний у препарата выявлена антигипоксическая активность. Наличие в спектре пикамилон антиамнестических и антигипоксических

свойств по
Имеются
системы по
неспецифич
организма
подтвержде
(1982), изу
на) на разви
га (как уни
неблагоприя
новили, что
никотина (4
препарата 2
но не дости
изменялось
ханизм прот
энергетическ
В экспери
лон в дозе 0,2
и активность
дозе достовер
мента. Одна
ГАМК—Т на
как позволяю
лостерический
В. М. Копеле
Некоторое
камилон посл
изучении фарм
(кафедра би
проф. А. Я. Ро
через ГЭБ. Уж
обнаруживае
на порядок ин
копления преп
мышечной тка
также больше
милон в сравне
Токсикологи
относится к ма
введения белым
венно — более
течение 6 мес)
ведения и состо

свойств позволяет отнести его к группе ноотропных препаратов.

Имеются данные о том, что активация ГАМК-ергической системы при разных стрессовых воздействиях может играть роль неспецифического механизма, предупреждающего повреждение организма при действии на него различных раздражителей. В подтверждение этого предположения В. С. Новиков и В. С. Яснецов (1982), изучая влияние производных ГАМК (фенибута и пикамилона) на развитие токсического (никотинового) отека головного мозга (как универсальной неспецифической реакции ЦНС на действие неблагоприятных факторов вне- и внутриорганный генеза), установили, что пикамилон в дозе 500 мг/кг, введенный за 30 мин до никотина (40 мкг/кг), предотвращает развитие отека. При дозе препарата 200—300 мг/кг плотность мозговой ткани повышалась, но не достигала контрольного уровня, а количество общей воды изменялось недостоверно. Было высказано предположение, что механизм противоотечного действия пикамилона связан с изменением энергетического обмена в нейроглиальной ткани.

В экспериментах, проведенных нами, установлено, что пикамилон в дозе 0,25 г/кг снижает уровень ГАМК в нервной ткани мышей и активность ГАМК-трансаминазы (ГАМК—Т). Сама ГАМК в этой дозе достоверно увеличивает содержание ГАМК и активность фермента. Однако в опытах происходит увеличение активности ГАМК—Т на 32%. Эти данные заслуживают особого внимания, так как позволяют предположить возможное влияние препарата на аллоsterический центр фермента (Л. Н. Боброва, Л. Н. Буланова, В. М. Копелевич и др., 1977).

Некоторое представление о путях всасывания и метаболизма пикамилона после его введения представляют данные, полученные при изучении фармакокинетики с использованием меченого соединения (кафедра биохимии Одесского университета, руководитель — проф. А. Я. Розанов). Установлено, что препарат быстро проникает через ГЭБ. Уже через 30 мин после подкожного введения в мозг обнаруживается меченое соединение, при этом оно проникает в мозг на порядок интенсивнее, чем ГАМК. Отмечено, что динамика накопления препарата в мозге коррелирует с его уровнем в крови. В мышечной ткани накопление препарата через 1—2 ч после введения также больше (в 10 раз) по сравнению с ГАМК. В организме пикамилон в сравнении с ГАМК удерживается более длительное время.

Токсикологическое исследование пикамилона показало, что он относится к малотоксичным веществам. Так, LD_{50} препарата при введении белым мышам внутрь составляет более 10 г/кг, внутривенно — более 6 г/кг. При изучении хронической токсичности (в течение 6 мес) установлено, что пикамилон не изменяет общего поведения и состояния крыс при длительном применении в дозах от

3 до 75 мг/кг, не вызывает существенных изменений в крови, моче и внутренних органах животных. Некоторые морфологические изменения обнаружены в почках крыс, получавших препарат в дозе 75 мг/кг (превышающей терапевтическую в 15 раз). Характер изменений, установленных при гистологическом изучении почек, дал основание расценить их как проявления гломерулонефрита и нефросклероза, что впоследствии определило противопоказания к назначению препарата больным с патологией почек. Следует отметить, что при клиническом изучении пикамилонда даже при длительном назначении больным и повторных курсах ни в одном случае не было выявлено нарушений со стороны почек и мочевыделительной системы.

Пикамилон не оказывает алергизирующего действия, не обладает тератогенностью и эмбриотоксичностью, у него отсутствуют канцерогенные свойства.

На основании материалов доклинического изучения Фармакологический Комитет Минздрава СССР рекомендовал клинические испытания препарата при нарушениях мозгового кровообращения (инсульт, преходящие нарушения, хроническая недостаточность) в качестве дневного транквилизатора, в качестве стимулирующего средства при депрессивных и астенических состояниях, а также для повышения физической и умственной работоспособности (см. гл. 4).

На основании положительных клинических испытаний пикамилон разрешен к медицинскому применению Минздравом СССР (регистрационный номер 86/1642/5).

Пикамилон назначают взрослым в качестве вазоактивного и ноотропного средства при острых нарушениях мозгового кровообращения легкой и средней степени тяжести и хронической недостаточности мозгового кровообращения, вегетососудистой дистонии. В качестве транквилизатора препарат показан при состояниях, сопровождающихся тревогой, страхом, повышенной раздражительностью, эмоциональной лабильностью. Пикамилон рекомендуют при астенических нарушениях различной этиологии, депрессивных расстройствах в позднем возрасте, сенильных психозах, а также в комплексной терапии для снятия астенических и астеноневротических проявлений. Препарат назначают людям, находящимся в напряженных и экстремальных условиях деятельности, в том числе спортсменам, для восстановления работоспособности и повышения устойчивости к физическим и умственным нагрузкам (А. П. Музыченко, Р. П. Кругликова-Львова, 1989).

В наркологической практике препарат может быть использован для купирования расстройств в период абстиненции у больных хроническим алкоголизмом. Пикамилон назначают внутрь неза-

висимо от г
препарат пр
(суточная д
ется повтор
В терапи
лон принима
мальный инт
Как анти
0,04—0,08 г
течение 1—1
При алко
0,15 г в сут
нарушениях
течение 4—5
повышенных
0,08 г в теч
чение 2 нед.
возможны ус
тревоги, голов
ческая сыпь, з
шить дозу или
Пикамилон
Срок годности

висимо от приема пищи. При цереброваскулярных заболеваниях препарат применяют в разовой дозе 0,02—0,05 г 2—3 раза в день (суточная доза 0,06—0,15 г). Курс лечения 1—2 мес. Рекомендуется повторный курс лечения через 5—6 мес.

В терапии депрессивных состояний позднего возраста пикамилон принимают в дозах от 0,04 до 0,2 г в сутки в 2—3 приема, оптимальный интервал доз 0,06—0,12 г в сутки в течение 1,5—3 мес.

Как антиастеническое средство и транквилизатор назначают по 0,04—0,08 г в сутки, в отдельных случаях — до 0,2—0,3 г в сутки в течение 1—1,5 мес.

При алкоголизме в период абстиненции принимают по 0,1—0,15 г в сутки коротким курсом 6—7 дней; при более стойких нарушениях вне абстиненции — в суточной дозе 0,04—0,06 г в течение 4—5 нед. Для восстановления работоспособности и при повышенных нагрузках препарат назначают в суточной дозе 0,06—0,08 г в течение 1—1,5 мес, спортсменам — в той же дозе в течение 2 нед. тренировочного периода. При приеме препарата возможны усиление раздражительности, возбуждение, ощущение тревоги, головокружение, головная боль, легкая тошнота, аллергическая сыпь, зуд кожных покровов. В этих случаях нужно уменьшить дозу или отменить препарат.

Пикамилон выпускается в форме таблеток по 0,01; 0,02 и 0,05 г. Срок годности 3 года.

ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ

На современном этапе наших знаний по ноотропам делать обобщение чрезвычайно сложно. Поэтому название последнего фрагмента нашей книги неслучайно. Собственные и литературные, отечественные и зарубежные материалы, освещенные в монографии, представляют лишь начало пути изучения экспериментальной и клинической, чрезвычайно разнообразной и многокрасочной, палитры ноотропных препаратов — нового класса психотропных средств. Заключение в традиционном варианте, безусловно, сейчас преждевременно, так как фармакология и клиника ноотропов постоянно пополняются новыми фактами, которые заполняют одну за другой страницы наших знаний по столь удивительной группе фармакологических средств.

И в этом отношении весьма перспективной на ближайшее будущее является мысль академика АМН СССР А. В. Вальдмана (1986), который полагает, что «широкие возможности в плане создания веществ ноотропного типа действия открывают исследования механизмов действия ноотропов с позиции молекулярной мембранологии, поскольку известно, что вызванные различными факторами нарушения функционально-структурного состояния мембран являются одним из базисных механизмов многих патологических состояний (стресс, гипоксия, старение и др.), при которых могут применяться ноотропные вещества». Следует подчеркнуть, что рост наших знаний по фармакологии и клинике ноотропов происходит медленнее, чем этого хотелось бы. Свидетельством тому являются 3 прошедших в 1988 году Всесоюзных форума по фармакологии, невропатологии и психиатрии, геронтологии и гериатрии. Так, на 6-м Всесоюзном съезде фармакологов (Ташкент, 1988) из 525 представленных работ лишь 12 были посвящены различным аспектам фармакологии ноотропов, на 8-м Всесоюзном съезде невропатологов, психиатров и наркологов (Москва, 1988) из 700 работ в материалах очень немногих клинических исследований

были представ
нения ноотро
логии, а в те
геронтологов
тили лишь... в
ноотропов. Пр
ных механизм
диаторные сис
логических ос
чительной степ
ла и количеств
ровой фармаце
можностях кли

Однако на
продолжается,
наши сведения
информативны

И все излож
изучения ноот
познакомится
ноте мы и зака

И я

были представлены новые данные по клиническим аспектам применения ноотропов и особенностям их действия при той или иной патологии, а в тезисах и рефератах докладов 5-го Всесоюзного съезда геронтологов и гериатров (Киев, 1988) среди 1503 работ мы встретили лишь... в 8 публикациях материалы по фармакологии и клинике ноотропов. Прогрессу на пути выяснения молекулярных и мембранных механизмов действия ноотропов, уточнения их влияния на медиаторные системы мозга и их взаимодействие, изучения фармакологических особенностей каждого из препаратов этого класса в значительной степени препятствует отсутствие у нас необходимого числа и количества ноотропных веществ из арсенала имеющихся в мировой фармацевтике. То же следует сказать и об ограниченных возможностях клиницистов в этом плане.

Однако накопление экспериментальных и клинических фактов продолжается, появляются новые концепции, их объясняющие, наши сведения и представления о ноотропах становятся все более информативными, глубокими и емкими.

И все изложенное в монографии подводит нас к новому этапу изучения ноотропных средств, с материалами которого читатель познакомится в последующих книгах. На такой оптимистичной ноте мы и заканчиваем эту книгу.

тропам делать обоб-
е последнего фраг-
литературные, оте-
ные в монографии,
риментальной и кли-
красочной, палитры
хотропных средств.
но, сейчас прежде-
оотропов постоянно
няют одну за другой
группе фармаколо-

на ближайшее бу-
Р А. В. Вальдмана
жности в плане соз-
открывают исследова-
иции молекулярной
званные различными
ктурного состояния
измов многих патоло-
е и др.), при которых
дует подчеркнуть, что
е ноотропов происхо-
Свидетельством тому
ных форума по фарма-
онтологии и гериатрии.
ов (Ташкент, 1988) из
посвящены различным
м Всесоюзном съезде
(Москва, 1988) из 700
нических исследований



S U M M A R Y

The monograph provides modern findings about a novel group of psychotropic drugs — nootropics. The problem is mainly presented in neuropharmacological, neurochemical and clinical aspects. The modern psychophysiological approach of memory and learning is under discussion. The classifications of nootropic substances with their critical analysis are presented in the pharmacological section and the methods of studying nootropics in experiments and clinic are also described. Detailed attention is given to mechanisms of cognitive enhancement with pyracetam (nootropil), first-known nootropic, and other drugs of this group. Pharmacological properties and peculiarities of numerous nootropic drugs are reviewed. Pharmacological investigation results of the new original nootropics received by the author and his staff during the last 10 years are discussed.

The clinical section of monograph is devoted to the results of nootropic applications in neurology, psychiatry and narcology in the Soviet Union and abroad. Special attention is paid to gerontological aspects of using nootropics in clinics. Soviet and foreign clinical findings are critically compared, clinical distinctions and nootropic action peculiarities, rational indices and dosages of various drugs are discussed.

A special chapter provides a short characteristic of nootropics and nootropic-like drugs as well as other drugs improving the intellectual function of human which are permitted to clinical application in the USSR.

Concluding part of the text provides an analysis of the problem current state as a whole, outlines prospects of studying nootropics with molecular membranology approach and its significance for the further advances of experimental and clinical psychopharmacology.

Авакум
М., 1980.—20
Авруцкий
психическ
симпоз.:— М.,
Авруцкий
ного примен
ческих заболе
1083.
Авруцкий
цина, 1988.—52
Авруцкая
6215, ноотроп
расторженно
Авруцкая
чении умствен
/ВНИИМИ.—1
Акопян
Автореф. дис. ...
Акопян Б
мозговое крово
кислоты: Тез. д
Акопян В
на мозговое кр
Александр
менение нового
рушений (клини
хiatr.—1988.—
Алликмет
в механизме де
аминомасляной
Альтшулл
ническое приме
ция /ВНИИМИ
Анохин
цина, 1975.—44
Антидепрес
Арушанян
Чита, 1979.—10
Архипов
фиксации и восп
гия синаптическ
Ашмарин
стимуляторы па
Белозерц
ния в условиях
стресса и зоосо
Белозерц
ческих средств
Бензсурэн
производных 4-
Дону, 1985.—23

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Авакумов В. М., Ковлер М. А. (составит.) Пантогам//Проспект/ЦБНТИ, М., 1980.—20 с.

Авруцкий Г. Я., Ласкова Н. Б. Место пирацетама в комплексной терапии психических заболеваний //Клиническое значение препарата ноотропил /Матер. симпоз.:— М., 1976.— С. 46—53.

Авруцкий Г. Я., Ласкова Н. Б. Некоторые принципы дифференцированного применения препаратов метаболической терапии в комплексном лечении психических заболеваний //Журн. невропатол. и психиатр.— 1979.— № 8.— С. 1077 — 1083.

Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психических больных.— М.: Медицина, 1988.—528 с.

Авруцкая И. Г., Барягин В. В. Клиническое изучение пирацетама (УСВ 6215, ноотропил) при лечении умственно отсталых детей с синдромом двигательной расторможенности //Вопросы психофармакологии /Сб-к. М., 1976.— С. 225—230.

Авруцкая И. Г. Место пиридитола, пантогама и пирацетама в комплексном лечении умственной отсталости //Новые лекарств. препараты: Экспресс-информация /ВНИИМИ.—1982.—№ 3.— С. 14—17.

Акопян В. П. Нейроактивные аминокислоты и мозговое кровообращение: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— Казань, 1977—33 с.

Акопян В. П. О механизмах действия ГАМК, пирацетама и мусцимола на мозговое кровообращение //Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты: Тез. докл. Всесоюз. симпоз.— Тарту, 1983.— С. 4.

Акопян В. П., Баян Л. С. О некоторых механизмах действия пирацетама на мозговое кровообращение //Фармакол. и токсикол.—1987.—№ 1.— С. 38—41.

Александровский Ю. А., Бобков Ю. Г., Незнамов Г. Г. и др. Применение нового психотропного препарата бемитила при лечении астенических нарушений (клинико-фармакологическое исследование) //Журн. невропатол. и психиатр.—1988.—№ 3.— С. 109—115.

Алликметс Л. Х., Ряго Л. К. Участие разных нейромедиаторных систем в механизме действия производных ГАМК //Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты: Тез. докл. Всесоюз. симпоз.— Тарту, 1983.— С. 7—9.

Альтшуллер Р. А., Полежаева А. И. Фармакологические свойства и клиническое применение аминалона //Новые лекарств. препараты: Экспресс-информация /ВНИИМИ.—1975.—№ 11.— С. 7—10.

Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем.— М.: Медицина, 1975.— 447 с.

Антидепрессанты и ноотропы //Сб-к.— Л., 1982.—185 с.

Арушанян Э. Б., Белозерцев Ю. А. Психостимулирующие вещества.— Чита, 1979.—104 с.

Архипов В. И., Азарашвили А. А. Роль биогенных аминов в процессах фиксации и воспроизведения биологической информации //Нейрохимия и физиология синаптических процессов.— Пушкино, 1976.— С. 157—168.

Ашмарин И. П., Еропкин М. Ю. и др. Омегапептиды мозга — анальгетики, стимуляторы памяти и сна //Молекул. биол.—1978.—№ 5.— С. 965—980.

Белозерцев Ю. А. Влияние психостимуляторов на обучение навыку избегания в условиях эмоционального стресса //Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия.— Л., 1975.— С. 82—86.

Белозерцев Ю. А. Исследование стимулирующего действия фармакологических средств на обучение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1984.— 45 с.

Бензсурэнгийн Дагвацэрен. Психофармакологическое изучение новых производных 4-оксопиримидина: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Ростов-на-Дону, 1985.—23 с.

Бериташвили И. С. Память позвоночных, ее характеристика и происхождение.— М., Наука, 1974.—212 с.

Бехтерева Н. П. Здоровый и больной мозг человека.— Л., Наука, 1980.—207 с.

Блейхер В. М. Клиническая патопсихология.— Ташкент, 1976.—325 с.

Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., Катков В. Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления.— М., Медицина, 1984.—208 с.

Бородкин Ю. С. Нейрофармакологический анализ функциональной организации человеческого мозга в процессах памяти //Механизмы модуляции памяти /Сб-к.— Л., Наука, 1976.— С. 106—117.

Бородкин Ю. С. Нейрофармакологический анализ различных этапов формирования энграмм краткосрочной и долговременной памяти и проблема неспецифической коннекции //Механизмы управления памятью.— М., 1979.— С. 14—24.

Бородкин Ю. С., Крауз В. А. Фармакология краткосрочной памяти.— М., Медицина, 1978.—231 с.

Бородкин Ю. С., Зайцев Ю. В. Нейрохимические и функциональные основы долговременной памяти.— Л., Медицина, 1982.—214 с.

Бородкин Ю. С., Зайцев Ю. В. Фармакология памяти //Физиол. журн. СССР.—1984.—№ 7.— С. 983—989.

(Бородкин Ю. С., Разумовская Н. И. и соавт.) Borodkin Ju. S., Razumovskaya N. I. et al. Neurochemical studies on the antifeines: a group of nootropic drugs //Ann. Ist. super. sanita.—1988.—№ 3.— P. 417—420.

Брехман И. И. Человек и биологически активные вещества.— Л.: Наука.—1980.—120 с.

Буров Ю. В., Островская Р. У., Смольникова Н. М. и др. Коррекция пираретамом дефицита ГАМК-ергического торможения, вызванного ранним постнатальным воздействием циклогексимида //Бюл. экспер. биол.—1986.—№ 4.— С. 447—449.

Буров Ю. В., Островская Р. У., Смольникова Н. М., и др. Нормализующее влияние производных ГАМК на отдаленные нарушения поведения, возникающие у крыс при раннем постнатальном угнетении белкового синтеза //Фармакол. и токсикол.—1987.—№ 4.— С. 18—22.

Бурцев Е. М., Усов Д. А., Ширах В. В., Гущин А. С., Савков В. С. Экспериментально-клиническое обоснование применения кавинтона при церебральных ишемиях в пожилом возрасте //Применение кавинтона в гериатрической практике: Матер. симпози.— Киев.—1984.— С. 63—66.

Бурцев Е. М., Ширах В. В., Савков В. С. Об эффективности применения кавинтона у больных разного возраста с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний //Журн. невропатол. и психиатр.—1988.—№ 1.— С. 34—44.

Вальдман А. В. Эволюция теоретических основ психофармакологии: Четвертое Кравковское чтение. Тез. докл.— М.—1985.—36 с.

Вальдман А. В., Козловская М. М., Медведев О. С. Фармакологическая регуляция эмоционального стресса.— М.: Медицина.—1979.—359 с.

Вальдман А. В. Ответственные задачи фармакологов страны в ускорении научно-технического прогресса //Фармакол. и токсикол.—1986.—№ 6.— С. 5—15.

Вальдман А. В., Александровский Ю. А. Психофармакотерапия неврологических расстройств.— М.: Медицина.—1987.—287 с.

Вальдман А. В., Воронина Т. А. (ред.) Фармакология ноотропов (экспериментальное и клиническое изучение) //Сб. трудов НИИ фармакологии. М. 1989.—139 с.

Варакин Ю. Я., Кадыков А. С. Влияние пираретама на состояние некоторых психических функций у больных с остаточными явлениями мозгового инсульта //Место препарата ноотропила в неврологической и психиатрической практике: Матер. симпози.— М.—1978.— С. 67—69.

Вартанян Г. А. Возможные механизмы управления памятью в эксперименте //Механизмы управления памятью.— Л.—1979.— С. 33—40.

Васар В. Э. Дифференцированное применение ноотропных препаратов в комплексном лечении больных неврозами и с соматогенными неврозоподобными состояниями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Тарту.—1987.—15 с.

Ведяев Ф. П. Модели и механизмы нейрогенного стресса // Журн. выпш. нервн. деят.—1977.— Т. 27.— Вып. 3.— С. 325—327.

Верещагин В. К. Влияние некоторых новых производных имидазо (1, 2a) — бензимидазола и дибазола на мозговое кровообращение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Ростов-на-Дону, 1985.—16 с.

Виноградов В. М., Гречко А. Т. Использование оборонительного условного рефлекса для выявления потенциальных стимуляторов высшей нервной деятельности и их сравнительной характеристики // Фармакол. и токсикол.—1982a.— № 8.— С. 5—9.

Виноградов В. М., Гречко А. Т. Дальнейшее изучение и сравнительная характеристика потенциальных стимуляторов высшей нервной деятельности // Фармакол. и токсикол.—1982b.— № 10.— С. 108—111.

Виноградов В. М., Катков В. Ф., Лосев С. С., Нуллер Ю. Л. Психофармакологический профиль стресс-протективного действия пираретама // Антидепрессанты и ноотропы.— Л., 1982.— С. 114—119.

Виноградов В. М., Бобков Ю. Г. Фармакологическая стратегия адаптации // Фармакол. регуляция состояний дезадаптации // М., 1986.— С. 7—17.

Виноградов В. М., Клишов А. А., Катков В. Ф. и др. Функциональная и морфологическая характеристика стресс-протективного действия пираретама // Фармакол. и токсикол.—1987.— № 6.— С. 14—16.

Виноградова О. С. Гиппокамп и память.— М., Медицина, 1975.—205 с.

Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А. Влияние транквилизаторов бензодиазепинового ряда на различные формы оперантного поведения животных // Фармакол. и токсикол.—1975.— № 6.— С. 657—663.

Вознесенский А. Г., Неробкова Л. Н., Воронина Т. А., Ковалев Г. В. Электрофизиологический и поведенческий анализ влияния пикамила на процесс обучения и амнезию УРПИ после депривации парадоксальной фазы сна // Результаты клин. изуч. и прим. нового цереброваск. и ноотр. преп-та пикамилон: Тез. докл. Всесоюз. конф.— Уфа.—1989.— С. 25—27.

Волков В. Н. Состояние высших корковых функций в связи с применением лечебного препарата церебролизин // Теоретические и клинические основы лечения церебролизином: Матер. 2-го симпози.— М.—1975.— С. 30—32.

Воронина Т. А. Экспериментальные подходы к изучению нарушений функций ЦНС при старении и изыскание средств их фармакологической коррекции // V Всесоюз. съезд геронтологов и гериатров: Тез. и реф. докл.— Киев.—1988.— Ч. 1.— С. 130—131.

Воронина Т. А., Гарибова Т. Л., Хромова И. В. и др. Диссоциация антиамнестического и противогипоксического эффектов у ноотропных и противогипоксических препаратов // Фармакол. и токсикол.—1987.— № 3.— С. 21—24.

Воронина Т. А., Гарибова Т. Л., Сопыев Ж. А., Воронин К. Э. Психотропные свойства ноотропных веществ с холинергическим компонентом действия при однократном и длительном применении // Фармакол. и токсикол.—1987.— № 5.— С. 12—15.

Воронина Т. А., Кутепова О. А., Шарапова С. Э. и др. Изучение и поиск средств с транквилизирующим и ноотропным действием на основе мембраноактивных веществ // VI Всесоюз. съезд фармакол.: Тез. докл.— Ташкент.—1988.— С. 75.

Врублевский А. Г., Антохин Е. А., Музыченко А. П. и др. Применение пираретама у больных с неврозоподобными и депрессивными состояниями // Антидепрессанты и ноотропы.— Л.—1982.— С. 119—124.

Габашвили В. М., Кобаладзе С. Г. и др. О влиянии трентала на мозговую динамику и его эффективность при цереброваскулярных поражениях // Клин. и эксперим. эффективность препарата трентал / Сб-к докл.— Тбилиси.—1977.— С. 5—7.

Гаевый М. Д., Ковалев Г. В. Влияние ГАМК и некоторых ее производных на функциональную устойчивость системы мозгового кровообращения // Фармакология и клиническое применение нейроактивных аминокислот и их аналогов: Тр. ин-та / Волгоград. мед. ин-т. — 1985. — Т. 37. — Вып. 5. — С. 183—191.

Гаевый М. Д., Верещагин В. К., Ивашев М. К. и др. Влияние некоторых производных ИмБИ и ГАМК на функциональную устойчивость системы мозгового кровообращения // 5-й съезд фармакологов СССР: Тез. докл. — Запорожье. — 1985. — С. 32.

Гаевая Л. М. Влияние новых азотистых гетероциклических соединений на устойчивость животных к гипоксии мозга // Актуальн. пробл. фармации и мед. / Тез. докл. XI научн. конф. мол. ученых Пятигорск. фармац. ин-та. — Пятигорск. — 1988. — С. 53.

Гаркуша Л. Г., Кахтевич И. И., Проскурина О. А. Лечение аминалом больных хроническим диффузным церебральным арахноидитом // Врачебн. дело. — 1978. — № 1. — С. 114—116.

Гаряев А. П., Думпис М. А., Мишин М. А. и др. Анализ центрального действия некоторых N- и O-производных глутаминовой и аспаргиновой кислот // VI Всесоюз. съезд фармакол.: Тез. докл. — Ташкент. — 1988. — С. 82.

Гецова В. М., Орлова Н. В. Взаимодействие моноаминергических систем в процессах выработки и закрепления временных связей // Журн. высш. нервн. деят. — 1982. — Вып. 6. — С. 1109—1114.

Глод Г. Д., Васильев П. В. Фармакология в авиационной медицине // Авиационная медицина: Руководство. — М. — 1986. — С. 463—477.

Годовалова Л. А. Влияние нейроактивных аминокислот (ГАМК и глицина) на различные звенья аппарата регуляции вегетативных функций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М. — 1980. — 19 с.

Головенко Н. Я., Карасева Т. Л., Плотникова Е. К. и др. Фармакодинамика и фармакокинетика новых ноотропных средств — производных азакраун-эфиров с фармакофорными группами // V Всесоюз. съезд геронтологов и гериатров: Тез. и реф. докл. — Киев. — 1988. — Ч. 1. — С. 160.

Голодец Р. Г., Авербах А. К., Афанасьев Ю. И. и др. Место препаратов общебиологического действия в комплексном лечении психических больных // Вопросы психофармакологии / Сб. к. М. — 1976. — С. 207—216.

Гонопольский М. Х., Адильханова К. А. и др. Лечение пираретамом больных с депрессиями и шизофренией и детей с интеллектуально-мнестическими расстройствами // Новые лекарств. препараты: Экспресс-информация / ВНИИМИ. — 1984. — № 1. — С. 9—14.

Громова Е. А. О роли биогенных моноаминов в механизмах памяти // Нейромедиаторные механизмы памяти и обучения. — Пушкино, 1984. — С. 3—25.

Гудашева Т. А., Островская Р. У., Трофимов С. С. и др. Пептидные аналоги пираретама как лиганды предполагаемых ноотропных рецепторов // Хим.-фарм. журн. — 1985. — № 11. — С. 1322—1329.

Гудашева Т. А., Островская Р. У., Максимова Ф. В. и др. // О возможной структурно-функциональной связи пираретама и вазопрессина // Хим.-фарм. журн. — 1988. — № 3. — С. 271—275.

Гусев Е. И. Ишемический инсульт (патогенез и лечение) // VIII Всесоюз. съезд невропатол. и психиатров: Тез. докл. — М., 1988. — Т. II. — С. 42—44.

Данчев Н. Д. Поведенческий и нейрохимический анализ действия ряда атипичных антидепрессантов и транквилизаторов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1985. — 25 с.

Денисенко П. П. О некоторых методологических предпосылках фармакологического изучения памяти: Междунар. симпоз. — Л., 1979. — С. 59—63.

Жарковский А. М., Ряго Л. К., Алликметс Л. Х. Исследования механизма действия производных ГАМК // Развитие психиатрии и психофармакологии в Тартуском университете: Тр. по медицине ТГУ. Вып. 581. — Тарту, 1981. — С. 111—118.

Жарковский А. М., Алликметс Л. Х., Мехилане Л. С. Место фенибута среди психотропных препаратов // Механизм действия и клиника производных гамма-аминомасляной кислоты: Труды по медицине ТГУ. Вып. 687.— Тарту, 1984.— С. 5—16.

Жердев В. П. Фармакологические закономерности действия новых психофармакологических средств: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1984.— 43 с.

Зайцев Ю. В., Шабанов П. Д., Богославская С. И. и др. Значение антигипоксических свойств этимизола в его ноотропном действии // Фармакол. и токсикол.— 1988.— № 5.— С. 27—30.

Закусов В. В. Классификация и применение психотропных средств // Клиническая психиатрия.— 1976.— № 11.— С. 7—12.

Зейгарник Б. В. Патология мышления.— М., 1962.— 244 с.

Иванец Н. Н., Игонин А. Л. и др. Результаты применения ноотропила (пирацетама) в практике лечения больных хроническим алкоголизмом // Клиническое значение препарата ноотропил / Матер. симпозиум.— М., 1976.— С. 133—143.

Иванова Н. А. Фармакологическое изучение кардио- и гемодинамических свойств таурина, бета-аланина и их аналогов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Ростов-на-Дону.— 1987.— 24 с.

Ивашев М. Н. Влияние пирацетама и его структурных аналогов на кровообращение головного мозга и некоторые показатели его метаболизма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Ростов-на-Дону, 1984.— 16 с.

Ивашев М. Н., Петров В. И., Щербакова Т. Н. Влияние ГАМК и пирацетама на мозговое кровообращение и нейрогенные механизмы его регуляции // Фармакол. и токсикол.— 1984.— № 6.— С. 40—43.

Игнатов Ю. Д., Галустьян Г. Э., Андреев Б. В., Роль ГАМК-ергических механизмов в стресс-протективном эффекте транквилизаторов бензодиазепинового ряда // Нейрохимические основы психотропного эффекта / Тр. ин-та / НИИ фармакологии. АМН СССР.— М., 1982.— С. 118—126.

Ильюченко Р. Ю. Фармакология поведения и памяти.— Новосибирск, Наука, 1972.— 223 с.

Ильюченко Р. Ю. Память и адаптация.— Новосибирск, Наука, 1979.— 192 с.

Ильюченко Р. Ю., Лоскутова Л. В. и др. Нейрохимические механизмы мозга и память.— Новосибирск, Наука, 1977.— 30 с.

Ищенко М. М., Шкробот С. И., Борак В. И. Влияние кавинтона и сульфокамфокаина на системную и церебральную гемодинамику больных с ранними формами сосудистых заболеваний головного мозга // Журн. невропатол. и психиатр.— 1987.— № 8.— С. 1160—1164.

Кабанов М. М., Личко А. Е., Смирнов В. М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике.— Л., Медицина, 1983.— 308 с.

Кавинтон и возможности его применения в медицинской практике // Материалы симпозиума. М., 1986.— 117 с.

Каплан Е. Я., Расулов М. М. Эффективность пирацетама при гипоксических состояниях и эмоциональном стрессе // Фармакол. и токсикол.— 1988.— № 1.— С. 31—33.

Каркищенко Н. Н., Хайтин М. И. Количественная оценка анксиолитического и ноотропного эффектов калия оротата в широком диапазоне доз // Фармакол. и токсикол.— 1986.— № 1.— С. 14—16.

Киршин С. В. Сравнительный поведенческий и нейрохимический анализ психотропных свойств мебикара и его аналогов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Казань, 1981.— 23 с.

Кленикова В. А., Глущенко Т. С., Тунева С. и др. Влияние пирацетама на метаболизм белков в нейронах и глиоцитах некоторых отделов головного мозга крыс // Физиол. журн. СССР.— 1982.— № 1.— С. 9—12.

Ковалев Г. В. (ред.) Фармакология и клиника ГАМК и ее аналогов // Тр. ин-та / Волгоград. гос. мед. ин-т. 1979.— Т. 31.— Вып. 3.— 211 с.

Ковалев Г. В. (ред.) Фармакология и клиническое применение нейроактивных аминокислот и их аналогов //Тр. ин-та /Волгоград. гос. мед. ин-т. 1985.— Т. 37.— Вып. 5.—295 с.

Ковалев Г. В., Ковалева Е. Л. Изучение психотропной активности в ряду новых производных ГАМК //Нейрофармакология: Тез. докл. Всесоюз. конф.— Л., 1980.— С. 79—81.

Ковалев Г. В., Петров В. И., Эрдни-Горяева Н. М. Гамма-аминомасляная кислота — модулятор в симпатической нервной системе //Матер. V Всесоюз. конф. по физиол. вегет. нервн. системы.— Ереван.—1982.— С. 167.

(Ковалев Г. В. и соавт.) Kovalev G. V. et al. The influence of GABA and glycine on different links of the sympathetic nervous system //Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.—1982.—N1—2.—P. 71—77.

Ковалев Г. В., Петров В. И., Иванова Н. А. и др. Изучение действия глутаминовой кислоты, бета-аланина и таурина на симпатические механизмы, участвующие в сосудистой регуляции //XIV Всесоюз. съезд физиол. об-ва им. И. П. Павлова. тез. докл.— Баку, 1983.— Т. 2.—С. 164—165.

(Ковалев Г. В. и соавт.) Kovalev G. V. et al. The influence of glutamic acid on hemodynamics and vascular regulation processes //Abstr. 8 Congr. «Polish Pharmacol. Days».—Warsaw.—1983.—P. 41.

(Ковалев Г. В. и соавт.) Kovalev G. V. et al. / Investigation of cardiovascular effects of neuroactive amino acids // Abstr. 11 Congr. of the Bulgar. Pharmacol. Soc.—Plovdiv.—1984.—N 445—P. 231.

Ковалев Г. В., Петров В. И., Тюренок И. Н. и др. Кардиоваскулярное действие глутаминовой кислоты //Физиол. ж. (укр.)—1985.—№ 2.— С. 143—149.

(Ковалев Г. В., Ковалева Е. Л.) Kovalev G. V., Kovaleva E. L., Influence of GABA derivatives on the learning and memory in animals //Abstr. 2 Internat. Symp. «Pharmacol. of Transmitter Interaction»—Sofia.—1986.—P. 49.

Ковалев Г. В., Островский О. В., Спасов А. А. и др. Роль ГАМК-ергической системы в механизме стресс-регулирующего действия фенибута //Бюл. экспер. биол.—1987.—№ 11.— С. 588—590.

Ковалев Г. В., Петров В. И., Сажин В. А. Кардиоваскулярное действие аспарагиновой кислоты // Acta Univ. Palacki olomuc. /Olomouc/—1988.—V. 119.—P. 543—548.

Ковалев Г. В., Вознесенский А. Г., Сажин В. А. Влияние пикамилона на обучение и память в водном и радиальном лабиринтах //Результаты клин. изуч. и прим. нового цереброваск. ноотр. преп-та пикамилон: Тез. докл. Всесоюз. конф.— Уфа, 1989.—Ч. 1—С. 96—103.

Ковалев Г. В., Рахимов А. И., Яницкая А. В. и др. Изучение психотропных эффектов N-замещенных аналогов аспарагиновой кислоты //Синтез, фармакол. и клин. аспекты нов. психотр. и серд.-сосуд. вещ-в: Тез. докл. Межрес. конф.— Волгоград, 1989.— С. 126—127.

Ковалев Д. Г., Мазанова Л. С., Плешаков М. Г. и др. Поиск соединений с ноотропными свойствами среди новых производных медиаторных аминокислот //Синтез, фармакол. и клин. аспекты нов. психотр. и серд.-сосуд. вещ-в: Тез. докл. Межреспубл. конф.— Волгоград, 1989.— С. 81.

Ковалева Е. Л. Изучение психотропной активности (влияние на память и обучение) и механизма действия новых производных ГАМК: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Л., 1984.—15 с.

Ковалева Е. Л. Сравнительная характеристика ноотропного действия фенибута и фепирона //Фармакол. и токсикол.—1984.—№ 1.— С. 20—23.

(Ковалева Е. Л., Ковалев Г. В.) Kovaleva E. L., Kovalev G. V. The nootropic effects of GABA derivatives //Abstr. 9 Cong. of Yugoslav. Pharmacol. Soc.—Belgrade.—1985.—N 147.— P. 47.

Ковалев Ю. Г. Изучение психотропной активности (влияние на запомина-

ние и обучение) и механизмы
Автореф. дис. ... канд. биол. наук
Ковалев Ю. Г. Элементы
тероциклических аналогов
/Актуальн. вопросы эксперим.
Ковалев Ю. Г. Спасов
имидазольных аналогов диб
Л., 1980.— С. 155—156.
Ковлер М. А., Авакян
новый отечественный психотроп
препараты: Экспресс-информация
Ковлер М. А., Авакян
тол — новый отечественный
преп.: Экспресс-информация
Кораблев М. В., Лавренко
Минск, 1976.—127 с.
Корнева Е. А., Шенников
ной регуляции иммунного
179—192.
Королева А. Е. Влияние
кратковременную память со
Котляр Б. И., Шульман
стемы.— М., 1979.—340 с.
Крапивин С. В. Элементы
препаратов и производных Э
1987.—23 с.
Крапивин С. В., Воронин
исследование ноотропных пр
и токсикол.—1987.—№ 6.—
Крауз В. А. Взаимоотноше
пом при улучшении и ухудше
деят.—1974.— Вып. 1.— С. 3
Крауклис А. А. Са
1964.—326 с.
Кресюн В. И., Борисов
экстрацеребральные эффекты
Тез. докл.— Ташкент, 1988.—
Кривенков А. Н., Ка
препаратов при алкоголизме и
союз. съезд невропатол. и пс
Кругликов Р. И. Нейро
Медицина, 1981.— 211 с.
Кругликов Р. И., Орлов
ческих систем головного мозга
Крушенский Л. В., Сави
ство // Физиология поведения
Лаврецкая Э. Ф. Фарма
Наука, 1985.—279 с.
Лапин И. П., Хаунина
аминомасляной кислоты и ее
Ларский Э. Г., Жданов
в деятельности нервной системы
Козлова Е. Н. Некоторые би

ние и обучение) и механизма действия новых производных имидазобензимидазола: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Смоленск, 1986.—16 с.

Ковалев Ю. Г. Электроэнцефалографический анализ активности новых гетероциклических аналогов дибазола, обладающих психотропными свойствами //Сб-к /Актуальн. вопросы exper. и клин. мед. 1982.— С. 64—66.

Ковалев Ю. Г., Спасов А. А. Психотропные и адаптогенные свойства новых имидазольных аналогов дибазола //Нейрофармакология: Тез. докл. Всесоюз. конф.— Л., 1980.— С. 155—156.

Ковлер М. А., Авакумов В. М., Кругликова-Львова Р. П. Пиридитол— новый отечественный психофармакологический препарат //Новые лекарственные препараты: Экспресс-информация /ВНИИМИ.—1981.—№ 4.— С. 2—8.

Ковлер М. А., Авакумов В. М., Кругликова-Львова Р. П. Пиридитол — новый отечественный психофармакологический препарат //Новые лекарств. преп.: Экспресс-информация /ВНИИМИ.—1982.—№ 3.— С. 14—17.

Кораблев М. В., Лукиенко П. И. Противогипоксические средства.— Минск, 1976.—127 с.

Корнева Е. А., Шхинек Э. К., Гущин Г. В. Проблема нейрогуморальной регуляции иммунного гомеостаза //Физиология человека.—1984.—№ 2.— С. 179—192.

Королева А. Е. Влияние разрушения ядер миндалевидного комплекса на кратковременную память собак // Физиол. журн. СССР.— 1979.—№ 2.—С. 115—123.

Котляр Б. И., Шульговский В. В. Физиология центральной нервной системы.— М., 1979.—340 с.

Крапивин С. В. Электрофизиологический анализ действия ноотропных препаратов и производных 3-оксипиридина: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— М., 1987.—23 с.

Крапивин С. В., Воронина Т. А. Сравнительное нейрофизиологическое исследование ноотропных препаратов пирацетама и центрофеноксина //Фармакол. и токсикол.—1987.—№ 6.— С. 17—19.

Крауз В. А. Взаимоотношения между вентральным и дорсальным гиппокампом при улучшении и ухудшении краткосрочной памяти // Журн. высш. нервн. деят.—1974.— Вып. 1.— С. 33—41.

Крауклис А. А. Саморегуляция высшей нервной деятельности.— Рига, 1964.—326 с.

Кресюн В. И., Борисюк Б. Б., Аксельрод Л. Б. и др. Церебральные и экстрацеребральные эффекты ноотропных средств //VI Всесоюз. съезд фармакол.: Тез. докл.— Ташкент, 1988.— С. 198.

Кривенков А. Н., Караев Р. Н. Применение психофармакологических препаратов при алкоголизме и преκлинических состояниях у подростков //VIII Всесоюз. съезд невропатол. и психиатров: Тез. докл.— М., 1988.—Т. 1.— С. 374—375.

Кругликов Р. И. Нейрохимические механизмы обучения и памяти.— М., Медицина, 1981.— 211 с.

Кругликов Р. И., Орлова Н. В., Гецова В. М. и др. Зависимость влияния Ме-энкафалина на процессы обучения и памяти от состояния моноаминергических систем головного мозга //Нейрохимия.— 1983.—№ 1.— С. 3—10.

Крушенский Л. В., Семиохина А. Ф. Рассудочная деятельность животных // Физиология поведения. Нейрофизиологические закономерности: Руководство по физиологии.— Л., 1986.— С. 112—162.

Лаврецкая Э. Ф. Фармакологическая регуляция психических процессов.— М. Наука, 1985.—279 с.

Лапин И. П., Хаунина Р. А. Фармакология и клиника применения гамма-аминомасляной кислоты и ее производных //Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы.— Л., 1964.— С. 101—115.

Ларский Э. Г., Жданова А. Г., Лебедева Н. В., Маркова Е. Д., Козлова Е. Н. Некоторые биохимические показатели при лечении больных невро-

логическими заболеваниями // В кн. 2-й симпозиум Теоретические и клинические основы лечения церебролизином: Матер. 2-го симпоз.— М.—1975.— С. 3—6.

Ласкова Н. Б. Применение пиретама при некоторых неврологических и психических заболеваниях // Вопросы психофармакологии /Сб-к. М., 1976.— С. 216—225.

Ласкова Н. Б. Применение пантогама для лечения и профилактики хронического экстрапирамидного нейролептического синдрома // Новые отечественные препараты, применяемые в психиатрии и наркологии и теоретические основы их разработки: Матер. Всесоюз. симпоз. Краснодар /М.—1981.— С. 52—55.

Ласкова Н. Б., Ермолина Л. А., Авруцкая И. Г. Перспективы применения пантогама при лечении некоторых психических и неврологических заболеваний //Химия, биохимические функции и применение пантотеновой кислоты.— Минск, 1977.— 76 с.

Лебедева Н. В. Энцефабол и его аналоги в лечении неврологических заболеваний //Препарат энцефабол в медицинской практике: Матер. симпоз.— М.—198.— С. 25—28.

Лебедева Н. В. Значение препарата кавинтон в лечении больных с острой и хронической цереброваскулярной недостаточностью // Кавинтон и возможности его применения в медицинской практике: Матер. симпоз.— М.—1986.— С. 28—35.

Лебедева Н. В., Виноградова Т. В., Непесов Р. Р. Лечение больных гипертонической энцефалопатией препаратами метаболического действия //Пленум правления Всесоюз. общества невропатол. и психиатр. Полтава, 1984: Тез. докл.— М. 1984.— ч. 1.— С. 118—120.

Лебедева Н. В., Виноградова Т. В., Чухрова В. А., Непесов Р. Р. Ноотропные препараты в лечении больных гипертонической энцефалопатией //Мат. VII конференц. невропатол. и психиатр. Лит. ССР: Каунас, 1984.— С. 61—63.

Лебедева Н. В., Волков В. И. Сравнительная оценка эффективности пиретама, пиридитола и энцефабола у больных с цереброваскулярными заболеваниями //Новые лекарств. препараты: Экспресс-информация / ВНИИМИ.—1982.— № 3.— С. 18—24.

Лебедева Н. В., Зарецкая И. Х., Волков В. Н. Лечение пиретамом больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (клинико-психологическое исследование) // Клиническое значение препарата ноотропил: Матер. симпоз.— М.—1976.— С. 99—106.

Лебедева Н. В., Кистенев Б. А. Пиридитол в лечении больных с цереброваскулярными заболеваниями //Новые отечественные препараты, применяемые в психиатрии и неврологии и теоретические основы их разработки: Тез. докл. Всесоюз. симпоз.—Краснодар.—1981.— С. 57—59.

Лебедева Н. В., Кистенев Б. А., Козлова Е. Н., Волков В. Н., Мамилова Л. И. Энцефабол в комплексном лечении больных с цереброваскулярными заболеваниями // Препарат энцефабол в медицинской практике: Матер. симпоз.— М.—1982.— С. 13—16.

Лебедева Н. В., Лунев Д. К., Джигладзе Д. Н., Пенязева Г. А. и др. Лечение церебролизином больных с нарушениями мозгового кровообращения //Теоретические и клинические основы лечения церебролизином: Матер. 2-го симпоз.— М.—1975.— С. 7—11.

Лебедева Н. В., Лунев Д. К., Зарецкая И. Х., Козлова Е. Н. Лечение пиретамом больных с различными формами сосудистых заболеваний //Место препарата ноотропила в неврологической и психиатрической практике: Матер. симпоз.— М.—1978.— С. 25—30.

Лебедева Н. В., Плетнева Л. В., Смирнов В. Е., Суховская Н. А. О действии сермиона — вазоактивного препарата на мозговую гемодинамику у больных с артериальной гипертензией //Альфа-адреноблокаторы в лечении сосудистых заболеваний. Матер. симпоз.— М.—1983— С. 12—17.

Лебедева Н. В., Сучкова И. А., Чухрова В. А., Высоцкая В. Г. Сер-

ммон в профилактике и
ммон (ницерголина)
1987.— С. 28—32.
Ливанов М. Н. Н.
№ 3.— С. 66—89.
Ливанов М. Н. Н.
ний системной организа
1987.— № 3.— С. 6—10.
Ломов Б. Ф. Че
1966.— 464 с.
Любимов Б. И.
сов для сравнительной оц
сикол.—1965.— № 4.— С.
Мадорский С. В.
Влияние ницерголина на
процессы висцерально-вег
Альфа-адреноблокаторы
1983.— С. 35—40.
Маликова Л. А. У
логической коррекции стр
1984.— 16 с.
Манина А. А., Ку
сов коры головного мозга
низмы памяти.— Л., Наум
Маньковский Н.
зе Н. Г. Кавинтон в нейр
кими поражениями мозга
Матер. симпоз.— Киев.—
Маркова Е. Д., Г
Покровская З. А. Опыт
заболеваниях нервной сист
симпоз.— М.—1976.— С. 1
Маркова Е. Д., К
Гурская Н. З. Опыт при
лечения некоторых наслед
ественные препараты, при
основы их разработки: пр
С. 60—62.
Маслова О. И. Прим
Новые отечественные препара
ческие основы их разработа
С. 63—65.
Машковский М. Д.
Изд. 10.— Т. 1.— 624 с.
Машковский М. Д.
Достижения современной н
Машковский М. Д.
кология антидепрессантов.
ва С. Я. Новый нейротроп
№ 9.— С. 60—62.
Машковский М. Д.,
логические особенности пир
138.
Мехилане Л. С., Ва
23.

мион в профилактике и лечении цереброваскулярных расстройств // Применение сермиона (ницерголина) при заболеваниях сосудов мозга: Матер. симпоз.— Рига.— 1987.— С. 28—32.

Ливанов М. Н. Нейронные механизмы памяти // Усл. физиол. наук.— 1975.— № 3.— С. 66—89.

Ливанов М. Н., Думенко В. Н. Нейрофизиологический аспект исследований системной организации деятельности головного мозга // Усп. физиол. наук.— 1987.— № 3.— С. 6—16.

Ломов Б. Ф. Человек и техника: Очерки инженерной психологии.— М.— 1966.— 464 с.

Любимов Б. И. Использование элементарных оборонительных рефлексов для сравнительной оценки психофармакологических средств // Фармакол. ■ токсикол.— 1965.— № 4.— С. 399—402.

Мадорский С. В., Сировский Э. Ф., Глазман Л. Ю., Смирнов Н. Я. Влияние ницерголина на биоэлектрическую активность мозга, мозговой кровотока и процессы висцерально-вегетативной регуляции после оперативных вмешательств // Альфа-адреноблокаторы в лечении сосудистых заболеваний: Матер. симпоз.— М.— 1983.— С. 35—40.

Маликова Л. А. Участие адренергического компонента в механизме фармакологической коррекции стрессовой реакции: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— М.— 1984.— 16 с.

Манина А. А., Кучеренко Р. П., Гилерович Е. Г. и др. О роли синапсов коры головного мозга в субклеточных механизмах памяти // Регулирующие механизмы памяти.— Л., Наука.— 1980.— С. 38—41.

Маньковский Н. Б., Токарь А. В., Костюченко В. Г., Ахаладзе Н. Г. Кавинтон в нейрогериатрической практике лечения больных с ишемическими поражениями мозга // Применение кавинтона в гериатрической практике: Матер. симпоз.— Киев.— 1984.— С. 25—30.

Маркова Е. Д., Гурская Н. З., Инсарова Н. Г., Волков В. Н., Покровская З. А. Опыт применения пирасетама при некоторых наследственных заболеваниях нервной системы // Клиническое значение препарата ноотропил: Матер. симпоз.— М.— 1976.— С. 119—123.

Маркова Е. Д., Иванова-Смоленская И. А., Инсарова Н. Г., Гурская Н. З. Опыт применения пантогама, пиридоксальфосфата и нозепама в лечении некоторых наследственных заболеваний нервной системы // Новые отечественные препараты, применяемые в психиатрии, наркологии, и теоретические основы их разработки: Матер. Всесоюз. симпоз.— Краснодар / М.— 1981.— С. 60—62.

Маслова О. И. Применение пантогама в клинике детской психоневрологии // Новые отечественные препараты, применяемые в психиатрии и наркологии, и теоретические основы их разработки: Матер. Всесоюз. симпоз.— Краснодар / М.— 1981.— С. 63—65.

Машковский М. Д. Лекарственные средства.— М.: Медицина.— 1986.— Изд. 10.— Т. 1.— 624 с.

Машковский М. Д. Ноотропы — новый класс психотропных препаратов // Достижения современной нейрофармакологии.— М.— 1982.— С. 107—111.

Машковский М. Д., Андреева Н. И., Полежаева А. Т. Фармакология антидепрессантов.— М.: Медицина.— 1983.— 240 с.

Машковский М. Д., Плешаков М. Г., Альтшуллер Р. А., Скачилов С. Я. Новый нейротропный препарат аминалон // Хим. фарм. журн.— 1974.— № 9.— С. 60—62.

Машковский М. Д., Рощина Л. Ф., Полежаева А. И. и др. Фармакологические особенности пирасетама // Хим. фарм. журн.— 1977.— № 8.— С. 132—138.

Мехилане Л. С., Васар В. Э., Васар Х. Р. Уточнение спектра клини-

ческого действия фенибута // Фармакол. производных гамма-аминомасляной кислоты: Тез. докл. Всесоюз. симпозиум.— Тарту.—1983.— С. 95—97.

Минц А. Я., Коркушко О. В., Карабань И. Н., Литвиченко А. А. и др. Влияние кавинтона на функциональную активность мозга, общую и церебральную гемодинамику у больных начальной атеросклеротической энцефалопатией // Применение кавинтона в гериатрической практике: Матер. симпозиум.— Киев.—1984.— С. 31—38.

Мирзоян С. А., Акопян В. П. Влияние гамма-аминомасляной кислоты на мозговое кровообращение.— Ереван, 1985.—122 с.

Мирзоян Р. С. Фармакологическая коррекция нейрогенных расстройств мозгового кровообращения // Фармакол. и токсикол.—1984.— № 4.— С. 5—14.

Мирзоян Р. С., Ганьшина Т. С. К вопросу о механизме цереброваскулярного эффекта пирацетама // Бюл. экспер. биол.—1985.— № 1.— С. 64—66.

Морозов И. С. Влияние нейроактивных аминокислот и их производных на механизмы сосудистой регуляции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М.—1975.— 24 с.

Мосидзе В. М., Макашвили М. А. Межполушарное взаимодействие и поведение // Физиология поведения. Нейрофизиологические закономерности: Руководство по физиологии.— Л.—1986.— С. 269—276.

Московичюте Л. И., Элиава Ш. Ш. Об участии гиппокампа в обеспечении процессов памяти // VIII Всесоюз. съезд невропатол. и психиатров: Тез. докл.— М.—1988.— Т. 3.— С. 157—158.

Музыченко А. П. Применение кавинтона у депрессивных больных пожилого и старческого возраста // Кавинтон и возможности его применения / Матер. симпозиум: М.— Л.—1986.— С. 103—108.

Мяги М. А., Томберг Т. А., Кауба Т. Ф. и др. Фармакодинамическое действие кавинтона на регионарный объемный мозговой кровоток, центральную гемодинамику и биоэлектрическую активность головного мозга на острой стадии церебрального инфаркта // Журн. невропатол. и психиатр.—1987.— № 1.— С. 46—50.

Нанаева М. Т., Тиликеева У. М. Ноотропные свойства производных 3-оксипиридина // VI Всесоюз. съезд фармакол.: Тез. докл.— Ташкент.—1988.— С. 266.

Невская О. М., Ниязбекова А. С. Результаты применения пирацетама при некоторых нейроинфекционных заболеваниях // Место препарата ноотропила в неврологической и психиатрической практике: Матер. симпозиум.— М.—1978.— С. 14—16.

Нисс А. И. Некоторые аспекты клинического применения пирацетама // Новые лекарств. препар.: Экспресс-информация / ВНИИЛМИ.—1981.— № 5.— С. 11—14.

Нисс А. И. Сравнительная характеристика психотропной активности некоторых производных ГАМК нейрометаболического ряда // Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты: Тез. докл. Всесоюз. симпозиум.— Тарту.—1983.— С. 106—108.

Нисс А. И. Место нейрометаболических стимуляторов (церебропротекторов) в современной систематике психотропных средств и основные виды их клинической активности // Журн. невропатол. и психиатр.—1984.— Вып. 5.— С. 750—756.

Нисс А. И., Ласкова Н. Б., Авруцкая И. Г. Применение препарата пирацетама (ноотропил) в психиатрической практике: Метод. рекомендации.— М.—1978.—24 с.

Нисс А. И., Авруцкая И. Г., Серебрякова Т. В. Применение нейрометаболических стимуляторов (пирацетама, пантогама, пиридитола) в психиатрической практике: Метод. рекомендации.— М.—1983.—30 с.

Ордянская И. В., Козловский М. М. О месте пантогама в комплексном лечении эпилепсии // Новые отечественные препараты, применяемые в психиатрии, наркологии и теоретические основы их разработки: Матер. Всесоюз. симпозиум. Краснодар / М.—1981.— С. 78—80.

Осипова С. В., Ускова Н. В., Хаунина Р. А. Влияние аминотмасляной кислоты и ее производных на устойчивость животных к гипоксии // Бюл. exper. биол.—1968.—№ 1.—С. 72—76.

Островский О. В. Фармакологическая коррекция стресса и нейрохимические аспекты механизма действия антистрессорных веществ: Автореф. дис. ... канд мед. наук.—Ростов-на-Дону.—1987.—25 с.

(Островский О. В., Спасов А. А. и др.) Ostrovsky O. V., Spasov A. A. et al. Phenibute — a stress-regulating substance // Abstr. IV Congr. of the Hungarian Pharmacol Soc.—Budapest.—1985.—Р. 104.

Островская Р. У. Нейрофармакологическая характеристика класса ноотропов (обзор литературы) // Антидепрессанты и ноотропы.—Л.—1982а/.—С. 101—113.

Островская Р. У., Молодавкин Г. М., Ковалев Г. И. ГАМК-ергический кортикальный компонент в действии пиретама и цетилового эфира ГАМК // Бюл. exper. биол.—1982 б/.—№ 4.—С. 62—64.

Островская Р. У., Трофимов С. С. Ноотропные свойства производных ГАМК // Бюл. exper. биол.—1984.—№ 2.—С. 170—172.

Островская Р. У., Трофимов С. С., Цыбина Н. М. и др. Антагонизм пиретама с пролином по мнестическому эффекту // Бюл. exper. биол.—1985.—№ 3.—С. 311—313.

Островская Р. У. К механизму антикаталептогенного эффекта пиретама // Химия, фармакология и клиника нейролептиков: Тез. докл. Всесоюз. симпози.—Тарту.—1986.—С. 75—80.

Пантелеева Г. П., Дружинина Т. А., Морозов В. П. Опыт применения аминалона в психиатрической практике // Новые лекарств. препараты: Экспресс-информация /ВНИИМИ.—1975.—№ 7.—С. 10—17.

Пантелеева Г. П., Цуцельковская М. Я. и др. Применение пиретама при шизофрении (в качестве лечебного средства и корректора при психотропной терапии) // Клиническое значение препарата Ноотропил /Матер. симпози.—М.—1976.—С. 59—70.

Перекалин В. В., Новиков Б. М., Полевой Л. Г. и др. Синтез и фармакология 1-(4-фенил-2-пирролидон)-ацетамида (карфедона) // Химия, фармакология и клиника нейролептиков. Тез. докл. Всесоюз. симпози.—Тарту.—1986.—С. 84—87.

Петелин Л. С., Гольденберг Л. И. Опыт внутривенного введения препарата гаммалон в остром периоде нарушения мозгового кровообращения // Диагностика, лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения /М.—1971.—С. 212—213.

Петелин Л. С., Пигарев В. А. Применение препарата гаммалон при нарушениях мозгового кровообращения // Диагностика, лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения /Мат. конф.—М.—1971.—С. 213—215.

Петелин Л. С., Шток В. Н., Еремеева С. В., Федорова Н. В. Дальнейший опыт лечения кавинтоном сосудистых заболеваний головного мозга // Применение кавинтона для лечения сосудистых заболеваний головного мозга с учетом возрастных особенностей: Матер. симпози.—М.—1983.—С. 65—72.

Петелин Л. С., Шток В. Н., Пигарев В. А. Энцефабол в неврологической клинике // Препарат энцефабол в медицинской практике: Матер. симпози.—М.—1982.—С. 7—10.

Петров В. И. Изучение действия гамма-аминомасляной кислоты на центральные и периферические симпатические механизмы // Фармакол. и токсикол.—1983.—№ 5.—С. 13—16.

Петров В. И. Кардиоваскулярные эффекты и механизм действия нейроактивных (медиаторных) аминокислот и их новых аналогов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—М.—1988.—41 с.

Петровский А. В., Юркевич Ш. С. Методы психологической диагностики.—Вопр. психологии.—1985.—№ 4.—С. 171—174.

Поемный Ф. А., Трубников Б. М. Лечение аминалоном и гаммалоном больных с инфекционно-токсическими и травматическими поражениями гипоталамической области // Клин. мед.—1985.—№ 9.—С. 52—54.

Полевой Л. Г., Калоша В. И., Барсег Я. Н., Терехина И. А. и др. Экспериментальная характеристика нейрофармакологического действия пантогама // Новые отечественные препараты, применяемые в психиатрии и наркологии и теоретические основы их разработки: Матер. Всесоюз. симпозиум. Краснодар / М.—1981.—С. 87—89.

Попова Р. Я., Гудашева Т. А., Трофимов С. С. и др. Фармакологическая активность аналогов и циклогомологов пираретама // Хим.-фарм. журн.—1983.—№ 12.—С. 1439—1445.

Препарат энцефабол в медицинской практике // Матер. симпозиум.—М.—1982.—125 с.

Применение кавинтона в гериатрической практике // Матер. симпозиум.—Киев.—1984.—140 с.

Применение кавинтона в неврологической и гериатрической практике // Матер. симпозиум.—Харьков — Киев.—1988.—119 с.

Применение сермиона (ницерголина) при заболеваниях сосудов мозга // Матер. конф.—Рига.—1987.—137 с.

Раевский К. С. Нейрохимические аспекты фармакологии ГАМК-ергических веществ // Фармакол. и токсикол.—1981.—№ 5.—С. 517—529.

Раевский К. С., Георгиев В. П. Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты: Совмест. изд. СССР-НРБ.—М.—1986.—240 с.

Рапацевич Е. С., Начинин В. И. Аппарат для исследования мнемических процессов // Вопр. психологии.—1987.—№ 1.—С. 154—155.

Ратников В. И., Островская Р. У. и др. Влияние производных пираретама на антителообразование // Бюл. exper. биол.—1985.—№ 11.—С. 578—581.

Рахманкулова Ч. Х., Гарибова Т. Д., Воронина К. Е. и др. Эффекты пираретама при длительном применении в эксперименте // Фармакол. и токсикол.—1985.—№ 4.—С. 42—46.

Рожанец В. В., Чахбра К. К., Данчев Н. Д. и др. Взаимодействие пираретама с местами специфического связывания ³H-имипрамина и ГАМК-бензодиазепиновым рецепторным комплексом мембран головного мозга // Бюл. exper. биол.—1986.—№ 1.—С. 40—42.

Рожнова С. А., Ковалев Г. В., Гаевый М. Д. Влияние производного ГАМК-пикамила — на кровообращение головного мозга и некоторые другие показатели его метаболизма // Пятигорск.—1988.—12 с.—Деп. в ВИНТИ 14.07.88, № 5666—В88.

Рощина Л. Ф. Особенности ноотропной активности пираретама // Новые лекарств. препараты: Экспресс-информация / ВНИИМИ.—1983.—№ 4.—С. 8—14.

Рощина Л. Ф., Полежаева А. И. Пираретам — новый психотропный препарат // Новые лекарств. препараты: Экспресс-информация / ВНИИМИ.—1981.—№ 4.—С. 9—15.

Руденко Г. М., Звездин А. В., Врублевский А. Г., Музыченко А. П. Применение препарата пираретам при непереносимости нейролептиков и других психотропных средств // Клиническое значение препарата ноотропил / Матер. симпозиум.—М.—1976.—С. 71—78.

Руденко Г. М., Романова И. С. и др. К оценке эффективности препарата пираретам в психиатрической клинике // Клиническое значение препарата ноотропил / Матер. симпозиум: М.—1976.—С. 35—45.

(Руденко Г. М., Врублевский А. Г. и соавт.) Rudenko G. M., Vrublevsky A. G. et. al. Potentialities and perspectives of nootropil / piracetam / in psychiatry // Nootropil in neurol. and psychiat. practice.—Mater. of symp., Moscow,—1978.—P. 65—73.

Руденко А. Е., Корженевский Л. В. Кавинтон в лечении хронической не-

достаточности у лиц среднего и пожилого возраста // Применение кавинтона в гериатрической практике: Матер. симпоз.— Киев.—1984.— С. 39—46.

Руденко Г. М., Музыченко А. П. Результаты клинического изучения препарата сермион (анализ данных фармакологического комитета) // М.—1987.—31 с. (Руденко Г. М.) Rudenko G. M. Experiens of piracetam in the treatment of psychiatric patients // 2 Internat. Symp. on nootropic drugs.-Mexico.—1981.—P. 121—124.

Рябинская Е. А., Ашихмина О. В. Поведенческие тактики у крыс в условиях неравномерного распределения подкрепления в радиальном лабиринте // Журн. высш. нерв. деят.—1987.— Вып. 3.— С. 462—470.

(Ряго Л. К., Алликметс Л. Х., Жарковский А. М.) Rago L. K., Allikmets L. H., Zarkovsky A. M. Naunin Schmiedeberg's Arch. of Pharmacol.—1981.— V. 318/1—P. 36—37.

Ряго Л. К., Жарковский А. М., Майметс М. О. и др. Фармакологическая характеристика 1-(4-фенил-2-пипролидон)-ацетамида-карфедона // Поиск новых лекарств: Тез. докл. конф.— Тарту.—1987.— С. 101—103.

Сажин В. А. Влияние возбуждающих медиаторных аминокислот и их аналогов на центральные механизмы сосудистой регуляции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Ростов-на-Дону.—1987.—24 с.

Сажин В. А., Сказкина Т. Г., Яницкая А. В. Изучение психотропных эффектов аспарагиновой кислоты у крыс разного возраста // Синтез, фармакол. и клин. аспекты нов. психотр. и серд.-сосуд. вещ-в: Тез. докл. Межресп. конф.— Волгоград.—1989.— С. 91—92.

Сазонова Н. С., Балашова Е. Г. Опыт клинического применения препарата гаммалон при детском церебральном параличе // Журн. невропатол. и психиатр.—1984.— № 10.— С. 1464—1468.

Саратиков А. С., Плотников М. Б. Патогенетически обоснованная коррекция циркуляторной гипоксии мозга в остром периоде экспериментального внутримозгового кровоизлияния // Вест. Акад. мед. наук СССР.—1984.— № 11.— С. 68—71.

Селиванова А. П., Голиков Н. С. Холинергические механизмы высшей нервной деятельности.— М.: Медицина.—1974.— С. 134—158.

Симонов П. В. Мотивированный мозг.— М.: Наука.—1987.—237 с.

Смирнов В. М., Бородкин Ю. С. Артифициальные стабильные функциональные связи.— М.: Медицина.—1979.—192 с.

Соломанов А. П., Плетнева Л. В., Ларский Э. Г., Лебедева Н. В. Фармакокинетика кавинтона при цереброваскулярных заболеваниях у лиц среднего и пожилого возраста // Применение кавинтона в гериатрической практике: Матер. симпоз.— Киев.—1984.— С. 61—62.

Сопыев Ж. А. Динамика эффектов ноотропных препаратов и производных 3-оксипиридина при длительном применении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М.,—1987.—22 с.

Спасов А. А. Имидазо (1, 2a) бензимидазолы — новый класс кардиотропных средств: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М.—1983.—50 с.

Станчева С. Л., Алова Л. Г. Влияние центрофеноксина, пираретама и анираретама на моноаминоксидазную активность в различных структурах мозга крыс // Фармакол. и токсикол.—1988.— № 3.— С. 16—18.

Столярова Л. Г., Кадыков А. С., Кистенев Б. А., Давыдов В. А. Лечение постинсультных парезов препаратом гаммалон в позднем восстановительном и резидуальном периодах // Клин. мед.—1972. № 9.— С. 44—48.

Столярова Л. Г., Кадыков А. С., Кистенев Б. А., Пивоварова В. М. Эффективность церебролизина при лечении больных с остаточными явлениями после нарушения мозгового кровообращения // Теоретические и клинические основы лечения церебролизинем: Матер. 2-го симпоз.— М.—1975.— С. 22—26.

Столярова Л. Г., Кистенев Б. А., Давыдов В. А., Волков В. Н. и др. Применение пираретама при лечении остаточных явлений мозгового инсульта // Клиническое значение препарата ноотропил: Матер. симпозиум. — М. — 1976. — С. 128—132.

Столярова Л. Г., Кадыков А. С., Кистенев Б. А., Варакин Б. Я. и др. Значение пираретама в комплексной восстановительной терапии больных с остаточными явлениями мозгового инсульта // Место препарата ноотропила в неврологической и психиатрической практике: Матер. симпозиум. — М. — 1978. — С. 81—84.

Сытинский И. А. Клиническое применение производных гамма-аминомасляной кислоты в экспериментальной и клинической психиатрии и неврологии // Журн. невропатол. и психиатр. — 1971. — № 2. — С. 287—304.

Сытинский П. А. Гамма-аминомасляная кислота — медиатор торможения. — М.: Наука. — 1977. — 139 с.

Сытинский И. А., Солдатенков А. Т. Конформация гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов // Усп. химии. — 1979. — № 1. — С. 1256—1272.

Тибилова А. У., Поппе В. Начальные расстройства памяти в старческом возрасте и возможности их терапии // VIII Всесоюз. съезд невропатол. и психиатров: Тез. докл. — М. — 1988. — Т. 1. — С. 136—137.

Тюренок И. Н., Сажин В. А. Влияние аналогов гамма-аминомасляной кислоты на ГАМК-ергическую систему мозга, участвующую в кардиоваскулярной регуляции // Фармакол. и токсикол. — 1986. — № 6. — С. 31—34.

Фролькис В. В. Старение. Нейрогуморальные механизмы. — Киев. — 1981. — 205 с.

Ханин Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера. — Л. — 1976. — 183 с.

Харламов А. Н. Влияние ГАМК-ергических веществ на условные рефлексы и эмоциональное поведение животных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М. — 1980. — 24 с.

Хаунина Р. А. Фенибут — новый транквилизирующий и седативный препарат // Новые лекарств. препараты: Экспресс-информация / ВНИИМИ. — 1978. — № 7. — С. 2—8.

Хаунина Р. А., Лапин И. П. Фенибут — новый транквилизатор // Хим.-фарм. журн. — 1976. — № 12. — С. 125—127.

Цуцельковская М. Я., Пантелеева Г. П. и др. Пираретам, пиридитол и пантогам в психиатрической практике // Новые лекарств. препараты: Экспресс-информация / ВНИИМИ. — 1982. — № 3. — С. 9—13.

Чепкова А. Н. Влияние вазопрессина на свойства длительной посттетанической потенциации в средах гиппокампа // Журн. высш. нервн. деят. — 1981. — Вып. 2. — С. 427—430.

Шабанов П. Д. Функциональная роль ГАМК и ГАМК-ергических систем в нейрохимических механизмах воспроизведения следов памяти у крыс // Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты. Тез. докл. Всесоюз. симпозиум. — Тарту. — 1983. — С. 152—154.

Шабанов П. Д. Механизм действия электрошока на память и фармакологическое устранение его последствий // Фармакология нейротропных средств. — Саратов. — 1985. — Вып. 3. — С. 58—71.

Шанько Г. Г. Вопросы патогенеза, классификация и лечение тиков у детей и подростков // VIII Всесоюз. невропатол. и психиатров: Тез. докл. — М. — 1988. — Т. 1. — С. 274—276.

Шарова Е. В., Потапов А. А., Куликов М. А. Влияние пираретама на функциональную активность головного мозга у больных с черепно-мозговой травмой // Журн. невропатол. и психиатр. — 1988. — № 5. — С. 42—48.

Шелехов С. Л., Вальдман А. В. Нейрохимический анализ механизма действия серотонинергических веществ на поведение избавления в ситуации острого стрессового воздействия // Бюл. exper. биол. — 1984. — № 4. — С. 423—426.

Шмидт Е. В., Л...
головного и спинного м...
Шток В. Н. Лека...
Щербакова Т. Н.
говое кровообращение...
наук. — Л. — 1985. — 22 с.
Щербакова Т.
ГАМК-ергических вещ...
нейроактивных аминокис...
гоград. — 1985. — Т. 37. —
Шмуйлович Л. М.
ственные препараты на...
Якович Б. Д.
Физиология человека. —

ДОП

Алтунина М. Н.
с ишемическими наруше...
паратом пикамилон (к...
реброваскулярный и ноо...
Ч. 2. — С. 161—164.

Зинченко В. А. Р...
острых и хронических н...
169.

Колосова О. А.,
ных мигренью препарат...
Коркина М. В.,
ния больных с астеничес...
209.

Краснов В. Н.,
пикамилона // Там же.
Кругликова-Льв...
милон — новый вазоакт...
1989. — № 2. — С. 252—

Музыченко А. П.
изучения препарата пик...
милон — новый церебро...
конф. — Уфа, 1989. — Ч.

Пикамилон — новый...
экспериментального и кл...
Ч. 1 — 154 с. и ч. 2 — 130

Пятницкий А.
лева О. Б. Опыт прим...
Там же, — ч. 2 — С. 214

Энина Г. И., См...
пикамилона у больных...
С. 176—181.

Аалтаа Е., Меур...
355.

Aguzzo V. M.,
P. 1003—1004.

169. Amaral D., Sin...

Шмидт Е. В., Лунев Д. К., Верещагин Н. В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга.— М.: Медицина.—1976.—285 с.

Шток В. Н. Лекарственные средства в ангионеврологии.— М.—1984.—308 с.

Щербакова Т. Н. Изучение действия новых линейных аналогов ГАМК на мозговое кровообращение и механизмы его регуляции.— Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л.—1985.—22 с.

Щербакова Т. Н. Изучение механизма цереброваскулярных эффектов ГАМК-ерических веществ // Фармакология и клиническое применение нейроактивных аминокислот и их аналогов: Тр. ин-та / Волгоград. мед. ин-т.— Волгоград.—1985.— Т. 37.— Вып. 5.— С. 193—198.

Шмуйлович Л. М., Кудрин А. Н. Гамма-аминомасляная кислота и лекарственные препараты на ее основе // Фармация—1987.— № 4.— С. 76—80.

Янкович Б. Д. Иммуномодуляция нейрональных структур и функций // Физиология человека.—1984.— № 2.— С. 221—223.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Алтунина М. Н., Лебедева Н. В., Лунев Д. К. и др. Лечение больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения новым отечественным препаратом пикамилон (клинико-лабораторные данные) // Пикамилон — новый цереброваскулярный и ноотропный препарат: Тез. докл. Всесоюз. конф.— Уфа, 1989.— Ч. 2.— С. 161—164.

Зинченко В. А. К вопросу о применении пикамилон в комплексной терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения // Там же.— С. 165—169.

Колосова О. А., Осипова В. В., Лунева Т. В. Результаты лечения больных мигренью препаратом пикамилон // Там же.— С. 186—189.

Коркина М. В., Бондарева В. В. Опыт применения пикамилон для лечения больных с астеническими состояниями различного генеза // Там же.— С. 207—209.

Краснов В. Н., Нисс А. И. Некоторые данные о клиническом применении пикамилон // Там же.— С. 201—203.

Кругликова-Львова Р. П., Ковлер М. А., Мирзоян Р. С. и др. Пикамилон — новый вазоактивный и ноотропный препарат // Хим.-фарм. журнал—1989.— № 2.— С. 252—255.

Музыченко А. П., Кругликова-Львова Р. П. Результаты клинического изучения препарата пикамилон (анализ данных неврологических клиник) // Пикамилон — новый цереброваскулярный и ноотропный препарат: Тез. докл. Всесоюз. конф.— Уфа, 1989.— Ч. 2.— С. 155—160.

Пикамилон — новый цереброваскулярный и ноотропный препарат (результаты экспериментального и клинического изучения) // Тез. Всесоюз. конф., Уфа, 1989.— Ч. 1 — 154 с. и ч. 2 — 130 с.

Пятницкий А. Н., Панченко Г. В., Хионида К. Н., Яковлева О. Б. Опыт применения пикамилон в геронтопсихиатрической практике // Там же.— ч. 2 — С. 214—217.

Энина Г. И., Смелтере Э. С., Тимофеева Т. Н. Лечебные эффекты пикамилон у больных нейрососудистыми заболеваниями // Там же.— Ч. 2.— С. 176—181.

Aantaa E., Meurman O. H. // J. Int. Med. Res.— 1975.— N 3/5.— P. 352—355.

Agruso V. M., Matthews M. D. // Psychol. Rep.— 1985.— Vol. 57.— P. 1003—1004.

Amaral D., Sinamon H. // Progr. Neurobiol.— 1977.— Vol. 7.— P. 147—169.

- Annual Psychopharmacol. Meeting // *Activ. Nerv. super.* (Praha).— 1981.— Vol. 23.— N 3.— P. 218—256.
- Apud J., Massoto C., Racagni G. // 11th Int. Congr. on Nootropic Drugs and Organic Brain Syndrome.— Rome, oct. 1983.— Vol. 1.— P. 48—56.
- Arcany I., Dorigotti L., Fregnan I. et al. // *Brit. J. Pharmacol.*— 1968.— Vol. 34.— P. 700.
- Arcari G. et al. // *Experientia.*— 1972.— Vol. 28.— P. 819—820.
- Balenty E., Grasmugg B. // *Neuropsychiatrie.*— 1987.— Bd 1.— N 2.— S. 94—97.
- Bartus R. T. // *Amer. Psychol. Association.*— Washington, DC, 1980.
- Benešová O. // A symposium «Nootropic Drugs»: 21. Annual Czechoslovak psychopharmacological meeting / UCB.— Belgium, 1979.— P. 20—32.
- Bente D., Glatthaar G., Ulrich G., Lewinsky M. // *Arzneimittel — Forsch. (Drug Res.)*.— 1978.— Vol. 28.— P. 9—12.
- (Bente D. et al.) Бенте Д. и др. // Мат. симпозиума «Альфа-адреноблокаторы в лечении сосудистых заболеваний» 5 окт. 1983, М.
- Bering B., Müller W. E. // *Arzneimittel — Forsch.*— 1985.— Bd 35 (11).— N 9.— S. 1350—1352.
- Bertler A., Falck B., Owman C. et al. // *Pharmacol. Rev.*— 1966.— N 18.— P. 369—385.
- Bick R. L., Pineda G., Skondia V. // 11th Int. Congr. on Nootropic Drugs and Organic Brain Syndrome.— Rome, oct. 1983.— P. 70—84.
- Biró K., Kárpáti E., Szporny L. // *Arzneim. Forsch.*— 1976.— Vol. 26.— N 10a.— P. 1918.
- Biswas B., Carlsson A. // *Psychopharmacology.*— 1978.— Vol. 59.— P. 91—94.
- Borretti G., Montecucchi P. // *Instituto Ricerche Farmitalia*, 1972.
- (Bradbery M.) Бредбери М. // Концепция гемато-энцефалического барьера.— М., 1983.— 480 с.
- Branconnier P. J., Cole J. O., Dessain E. C. et al. // *Ann. Meeting of the Amer. college of Neuropsychopharmacology: Abstr.*— USA, 1982.— P. 95.
- Burés J., Burešová O. // *Nootropic drugs: 21 Ann. Czechoslovak. Psychopharmacological Meeting.*— Iesenik Spa, 1979.— P. 7—12.
- Burešová O., Bureš J. // *Psychopharmacologia (Berlin)*.— 1976.— N. 46/1.— P. 93—102.
- Bystricky Z., Zouhar W., Janik B. // *Med. Welt.*— 1977.— S. 643—646.
- Chouinard G., Annable L., Ross—Chouinard A. et al. // *Psychopharmacol. Bull.*— 1981.— N 17/1.— P. 129.
- Coper H., Herrmann W. M., Woite A. // *Dtsch. Arzteblatt.*— 1987.— N 84/7.— S. 337—342.
- Creytens G. // *Acta Therapeutica.*— 1980.— N 1/1.— P. 33—53.
- Crook T. // *Psychopharmacol. Bull.*— 1983.— Vol. 19.— N 1.— P. 69—71.
- Dalle Ore G., Bricolo A. // *Neurosurgic. Sciences.*— 1980.— Vol. 24.— N 1.— P. 18—21.
- Davis K. L., Mohs R. C., Finklenberg J. R. // *N. Engl. J. Med.*— 1979.— Vol. 301.— P. 916.
- Debreczeni L., Takacs L. // *Arzneimittel.-Forsch.*— 1975.— Bd 26.— S. 1912—1914.
- De La Torre J. C. // *Neuroscience.*— 1976.— Vol. 1.— N 6.— P. 455—457.
- (Delwaid P. et al.) Дельфейд П. Ж., Ильев М., Гейзели Н. К. и др. // Мат. симп. «Клиническое значение препарата ноотропил». 15 декабря 1976, Москва, с. 79—83.
- (DeLooz G.) Делооз Г. Г. // Мат. симп. «Место препарата ноотропила

в неврологиче
Depres
SIR Congress
Dorn M
Dostal
225. Eckma
Fagg G.
719. Fernan
P. 806—808.
(Philip
// Mat. симп.
Москва.— С. 9.
Fischer
1984.— Vol. 43.
Fischer
Bd 42.— N 12.—
(Folkov
M., 1976.— 463
(Forgacs
ния сосудистых
15 ноября 1983,
(Forgacs
менения в меди
Freed W.
1976.— Vol. 5.—
Freed W.
P. 293—299 (b).
Freedma
American college
(Fridel R
тенбранд Р.//М
ской практике». 4
Hagen K.
Haguena
466.
Hakkarainen
17.— P. 50—55.
Harrell L.
(Harrell G
вы лечения церебр
Harrison
84.— P. 381—391.
Hebenstreit
Heise G. A.
Heiss W. D.
1987.
Heiss W. D.
Tomography of
1983.— P. 162—168.
Herrmann
Herrschaft
Metabolism.— Aviem
Herrschaft

- в неврологической и психиатрической практике». 26 мая 1978, Москва.— С. 31—38.
 Depresseuh J. C., Salmon E., Sadzot B. et al. // Poster session. SIR Congress, Paris, 1986.
 Dorn M. // Fortschr. der Med.— 1978.— Bd 96.— S. 1525—1530.
 Dostalova K., Hrbek J. // Activ. nerv. super.— 1981.— Vol. 23.— P. 224—225.
 Eckmann F. // Munchner Med. Wochenschr.— 1976.— Bd 118.— S. 957—958.
 Fagg G. E., Foster A. C. // Neurosci.— 1983.— Vol. 9.— N 4.— P. 701—719.
 Fernandes C., Samuel J. // South Africa Med. J.— 1985.— Vol. 68.— P. 806—808.
 (Philipescu Z.) Филипеску З., Бузе-Энуре С., Ситкан Н. // Мат. симп. «Клиническое значение препарата ноотропил». 15 декабря 1976, Москва.— С. 92—95.
 Fischer H.-D., Schmidt J., Wustmann C. // Biomed. biochem. acta.— 1984.— Vol. 43.— N 4.— P. 541—543.
 Fischer H. D., Wustmann Ch., Rudolph E. // Z. klin. Med.— 1987.— Bd 42.— N 12.— S. 1077—1080.
 (Folkov B., Neil E.) Фолков Б., Нил Э. // Кровообращение.— М., 1976.— 463 с.
 (Forgacs L.) Форгач Л. // Мат. симп. Применение кавинтона для лечения сосудистых заболеваний головного мозга с учетом возрастных особенностей». 15 ноября 1983, М.— С. 13—20.
 (Forgacs L.) Форгач Л. // Мат. симп. «Кавинтон и возможности его применения в медицинской практике». 4—7 февраля 1986, М.— С. 109—117.
 Freed W. I., Michaelis E. K. // Pharmacol. Biochem. and Behav.— 1976.— Vol. 5.— P. 11—14 (a).
 Freed W. I., Michaelis E. K. // Psychopharmacol.— 1976.— Vol. 50.— P. 293—299 (b).
 Freedman A., Itil F. M., Mukherjee S. et al. // Ann. Meeting of the American college of Neuropsychopharmacology: Abstracts.— USA, 1982.— P. 96.
 (Fridel R. et al.) Фридел Р., Аресеснеа М., Фенцл Э., Шалтенбранд Р. // Мат. симп. «Кавинтон и возможности его применения в медицинской практике». 4—7 февраля 1986, М.— С. 69—80.
 Hagen K. // Therapiewoche.— 1977.— Bd 27.— N 35.— S. 6129—6132.
 Haguenaue J. P. // Les Cahiers d'O. R. L.— 1986.— N 21/6.— P. 460—466.
 Hakkarainen H., Hakamies L. // Europ. J. Neurol.— 1978.— Vol. 17.— P. 50—55.
 Harrell L. E. et al. // Behav. Neurosci.— 1987.— Vol. 101.— P. 644—652.
 (Harrer G.) Харпер Г. // 2-й симп. «Теоретические и клинические основы лечения церебролизином». М., 2 дек. 1975.— С. 66—68.
 Harrison N. L., Simmonds M. A. // Brit. J. Pharmacol.— 1985.— Vol. 84.— P. 381—391.
 Hebenstreit G. F. // Neuropsychiatrie.— 1986.— Bd 1.— N 1.— S. 38—44.
 Heise G. A. // Trends Pharmacol. Sci.— 1987.— N 8.— P. 65—68.
 Heiss W. D. // Symp. Klin. Relevanz von Nootropika, St. Moritz, 1—4 April, 1987.
 Heiss W. D., Ilsen H. W., Wagner R. et al. // Positron Emission Tomography of the Brain. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, 1983.— P. 162—168.
 Herrmann W. M., Kern U. // Nervenarzt.— 1987.— Bd 58.— S. 358—364.
 Herrschaft H. // Proceed. 7th Intern. Symp. on Cerebral Blood Flow and Metabolism.— Aviemore, Scotland, 1975.
 Herrschaft H. // Med. Klinik.— 1978.— N 73/6.— S. 195—202.

- Hiemeyer V. // 11th Int. Congr. on Nootropic Drugs and Organic Brain Syndrome.— Rome, oct. 1983.— P. 91—100.
- Huaman E. J., Hassoun R., Itahashi C. et al. // J. Int. Med. Res.— 1983.— Vol. 11.— N 3.— P. 129—136.
- Gerdjikov I., Stankuchev T. // Symp. Nootropil.— Sofia, 1977.— P. 98—105.
- Giurgea C. // Actual. Pharmacol.— 1972.— 25-e serie.— P. 115—156.
- Giurgea C. // Cond. Reflex.— 1973.— Vol. 8.— N 2.— P. 108—115.
- Giurgea C. // Clinical significance of nootropil: Symposium / UCB.— Belgium, 1976.— P. 1—10.
- Giurgea C. // Rev. quest. Sci.— 1982.— Vol. 153.— P. 367—395.
- Giurgea C., Mouravieff-Lesuisse F., Leemans R. // Rev. Neurologique.— 1970.— Vol. 122/6.— P. 484—486.
- Giurgea C., Moyersoons F. // Arch. Int. Pharmacodyn.— 1972.— Vol. 199.— P. 67—78.
- Gobert J. G. // Clinical significance of nootropil: Material of a symposium / UCB.— Belgium, 1976.— P. 11—13.
- Gobert Y. // Nootropil in Neurological and Psychiatric Practice: Materials of Symposium / UCB.— Belgium, 1978.— P. 3—5.
- Gold P. E., van Buskirk R. // Brain Res.— 1975.— Vol. 86.— P. 509—513.
- Gold P. E., van Buskirk R. // Behav. Biol.— 1978.— N 24.— P. 168—184.
- Goldstein L., Nelsen G. M. // Mem. and Transfer. inform.— New York — London, 1973.— P. 155—191.
- Gramatté Th., Wustmann Ch. et al. // Biomed. biochim. acta.— 1986.— Vol. 45.— N 8.— P. 1075—1082.
- Grottemeyer K. H., Hofferberth B., Hirschberg M. // Nervenarzt.— 1986.— Bd 57/3.— S. 180—183.
- Kabeš J. // 2nd Intern. Symp. on Nootropic drugs.— Mexico, 1981.— P. 134—141.
- Kabeš J., Sikora J. et al. // Int. Pharmacopsychiatry.— 1982.— Vol. 17.— N 3.— P. 185—192.
- (Kandel E.) Kendel. // Клеточные основы поведения.— М., 1980.— 598 с.
- (Kandel E. R., Schwartz M. // Science.— 1982.— Vol. 218.— N 4571.— P. 433—443.
- Karpati E., Szporny L. // Arzneim.— Forsch.— 1976.— Bd 26.— N 10/a.— S. 1908.
- (Kartin P., Povse M.) Картин П., Повзе М. // Мат. симп. «Клиническое значение препарата ноотропил». 15 дек. 1976, М.— С. 96—98.
- Kartin P., Povse M., Scondia V. // Acta Therapeutica.— 1979.— V 5/3.— P. 235—243.
- Kitamura K. // J. Intern. Med. Res.— 1981.— N 3.— P. 215—221.
- Klein M., Kandel E. R. // Proc. Nat. Acad. Sci.— 1980.— Vol. 77.— N 1.— P. 6912—6916.
- Kobal M. // Symp. Nootropil Sofia, 1977.— P. 95—97.
- Koella W. P. // Amino Acid Neurotransmitters.— New York, 1981.— P. 11—22.
- Kovacs G. L., Versteeg D. H. G., de Kloet E. R., Bohus B. // Life Sci.— 1981.— N 28.— P. 1109—1116.
- Krejčí I., Kupková B. // Nootropic Drugs: Ann. Czechoslovak psychopharmacological meeting.— Jeseník. Spa, 1979.— P. 57—61.
- Kretschmar J. N., Kretschmar C. // Arzneim.-Forsch. (Drug Res.).— 1976.— Vol. 26.— P. 1158—1159.
- Kütpel Q. // Nootropic drugs: Ann. Czechoslovak psychopharmacological meeting.— Jeseník Spa, 1979.— P. 33—39.
- (Kwandt I., Lutz B.) Квандт И., Лютц В. // 2-й симпозиум «Теоретические и клинические основы лечения церебролизином». М., 2 окт. 1975.— С. 46—49

Lehman
11—23.
Louisiana
1963.— Vol. 15.
Lynch G.
McGaug
Vol. 72.— P. 99.
Mondado
143.
Mars B.
106.
Markste
Masotto
1985.— Vol. 17.
Maxmen
Mindus
Acta Psychiatr.
Morris R.
Vol. 319.— P. 77.
Martinez
biol.— 1981.— N
Moyerso
Pharmacodyn.—
McGaugh
Marin P.
P. 53—62.
Martinez
1980.— N 195.—
Martinez
1980.— N 182.—
Martinez
Abstr.— 1981.—
Martinez
Peptides and Le
Michailo
vich B. // Exp
Mohs R. C.
ry.— 1979.— Vol.
Molčan J.
sium.— UCB.— B
Murray C.
1032.
Murray C.
89.— P. 378—38
Nandy K.
Nebulon
(Némeček
Ppara, 1978.— 41
(Nikolov
1987.— N 3.— C.
Nootropil. Ba
Profession) // Br
Oosterve
S. 1947—1949.
Ott E. // K

- Lehmann H. E. // 2nd Int. Symp. on Nootropic Drugs, Mexico, 1981.— P. 11—23.
- Louisi M. // Practical importance of centrophenoxine. *Minerva Ginecologica*.— 1963.— Vol. 15.— P. 626—627.
- Lynch G., Baudry M. // *Science*.— 1984.— Vol. 224.— P. 1057—1063.
- McGaugh J. L., Petrinovich L. E. // *Amer. J. Psychol.*— 1959.— Vol. 72.— P. 99—102.
- Mondadory C. // *Acta neurol. scand.*— 1981.— Vol. 64.— N 89.— P. 129—143.
- Mars B. M. // *Bull. Pharm. Bordeaux*.— 1984.— Vol. 123.— N 1—4.— P. 99—106.
- Markstein R. // *J. Pharmacol.*— 1985.— Vol. 16.— N 3.— P. 1—19.
- Masotto C., Apud J. A., Racagni G. // *Pharmacol. Res. Commun.*— 1985.— Vol. 17.— N 8.— P. 749—772.
- Maxmen J. *The Post-Physician* Eta Willy.— New York, 1976.
- Mindus P., Cronholm B., Levander S. E., Schalling D. // *Acta Psychiatr. Scand.*— 1976.— N 54&2.— П. 150—160.
- Morris R. G. M., Anderson E., Lynch G et. al. // *Nature*.— 1986.— Vol. 319.— P. 774—776.
- Martinez J. L. Jr., Jensen R. A., McGough J. L. // *Progr. Neurobiol.*— 1981.— N 16.— P. 155—186.
- Moyersons F. E., Giurgea C. E., Evraerd A. C. // *Arch. Int. Pharmacodyn.*— 1967.— Vol. 166.— N 1.— P. 238—251.
- McGaugh J. L. // *Ann. Rev. Psychol.*— 1983.— N 34.— P. 297—323.
- Marin Perez G. // 2nd Intern. Symp. on Nootropic drugs, Mexico, 1981.— P. 53—62.
- Martinez J. L. Jr., Vasquez B. J., Rigter H. et al. // *Brain Res.*— 1980.— N 195.— P. 433—443.
- Martinez J. L. Jr., Jensen R. A., Messing R. et al. // *Brain Res.*— 1980.— N 182.— P. 157—166.
- Martinez J. L. Jr., Ishikawa R., Hannan T. et al. // *Neurosci. Abstr.*— 1981.— N 7.— P. 523.
- Martinez J. L. Jr., Jensen R. A., Messing R. B. et al. // *Endogenous Peptides and Learning and Memory Processes*.— New York, 1981.— 587 p.
- Michailovich B. D., Jankovich M., Petcovich M., Isakovich B. // *Experimentia*.— 1958.— Vol. 14.— P. 114.
- Mohs R. C., Davis K. L., Finklenberg J. R. et al. // *Amer. J. Psychiatry*.— 1979.— Vol. 136.— P. 1275—1277.
- Molčan J., Vinar O., Přibyl R., Caplová T. // *Nootropil: Symposium*.— UCB.— Belgium, 1977.— P. 31—38.
- Murray C. L., Fibiger H. C. // *Neurosci.*— 1985.— Vol. 14.— P. 1025—1032.
- Murray C. L., Fibiger H. C. // *Psychopharmacology*.— 1986.— Vol. 89.— P. 378—381.
- Nandy K. // *Geront.*— 1968.— Vol. 23.— P. 82.
- Nebuloni G. // *Giornale di Gerontologia*.— 1972.— Vol. 20.— P. 451—458.
- (Němeček St. et al.) Немечек С. и др. *Введение в нейробиологию*.— Прага, 1978.— 413 с.
- (Nikolova M.) Николова М. // *Журн. мед. биол. информ. (НРБ)*.— 1987.— № 3.— С. 3—9.
- Nootropil. Basic scientific and clinical date (Scientific publication for the Medical Profession)* // Brussels, UCB, 1977.— 162 p.
- Oosterveld W. J. // *Arzneim.— Forsch. (Drug Res.)*.— 1980.— Bd 30.— S. 1947—1949.
- Ott E. // *Klinischer Bericht*, 1985.

(Ovcharova P. et al.) Овчарова П., Райчев Р., Рашев Р. и др. // Мат. симп. «Место препарата ноотропила в неврологической и психиатрической практике». М., 26 мая 1978.— С. 39—45.

Palfai T., Walsh T. J. // Behav. Neurol. Biol.— 1979.— Vol. 27.— P. 423—432.

Pálosi E., Szporny L. // Arzneim.— Forsch.— 1976.— Bd 26.— N 10a.— S. 1926.

Pavlik A., Benešova O., Dlohozkova N. // Activ. nerv. super.— 1987.— Vol. 89.— N 1.— P. 62—65.

Parrisins H. W. // Geriatrie.— 1977.— Bd 7.— S. 32—37.

Pede I. P., Schimpfesse L., Crokaert R. // Farm. Tijdschr. Belg.— 1973.— Vol. 50.— N 4.— P. 298—306.

Perez G. M. // 2nd Int. Symp. on Nootropic Drugs, Mexico, 1981.— P. 53—62.

Praga C., Pogliani E. // Acta Medica Scand.— 1970.— Suppl.— N 525.— P. 263—266.

Puglishi L., Maggi F., Paoletty K. // 8 me Collog. Sci. int. Cafe: Abidjan.— Paris, 1979.— P. 285—290.

Pugsley T., Poschel B. P., Downs D., Gluckman M. // Ann. Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology: Abstr.— USA, 1982.— P. 95.

(Ramamurti B.) Рамамурти Б. // Мат. симп. «Препарат энцефабол в медицинской практике». М., 5.10.82.— С. 65—68.

Reynaert J. // 32nd Intern. Congr. on alcoholism and drugs dependence.— Warsaw, 1978.— P. 23—25.

Rosdy B., Balazs M., Szporny L. // Arzneim.— Forsch.— 1976.— Bd 26.— N 10a.— S. 1923.

Routtenderg A. // Ann. N. Y. Acad. Sci.— 1972.— Vol. 193.— N 1.— P. 159—174.

Sara S. I. // Psychopharmacology.— 1980.— Vol. 68.— P. 235—241.

Sara S. I., Giurgea C. et al. // Psychopharmacology.— 1979.— Vol. 61.— N 1.— P. 71—75.

(Schmidt F.) Шмидт Ф. // 2-й симп. «Теоретические и клинические основы лечения церебролизином». М., 2 дек. 1975.— С. 58—61.

Schmidt J. // Biomed. Biochem. Acta.— 1985.— Vol. 44.— N 5.— P. 755—761.

Schmidt U., Brendemühl B., Schenk N. // Symp. Klin. Relevanz von Nootropika, St. Moritz, 1.—4 April, 1987.

(Skondia V.) Сконди В. // Клин. значение препарата ноотропил: Мат. симп. М., 1976.— С. 25—30.

Skondia V. // Nootropil: Symposium / UCB.— Belgium, 1977.— P. 5—20.

Skondia V. // 32nd Intern. Congr. on alcoholism and drug dependence.— Warsaw, 1978.— P. 8—22.

Skondia V. // Nootropic drugs: 21 Ann. Czechoslovak Psychopharmacological Meeting.— Iesenik Spa, 1979.— P. 40—54.

Sitzer G., Matz D. // Int. Symp. «Hämatologische und metabolische Aspekte von Piracetam», Heidelberg, Okt. 1981.

Sitzer G. // 10th Int. Symp. on Nootropic Drugs, Paris, oct. 13, 1982.— P. 138—152.

Smith R. C., Vgoulis C. et al. // Psychopharmacol. Bull.— 1984.— Vol. 20.— N 3.— P. 542—545.

(Sobchik B.) Собчик В. // Новости фармакол. и мед.— 1980.— № 4.— С. 181—186.

(Sommer H.) Зоммер Х. // 2-й симп. «Теоретические и клинические основы лечения церебролизином». М., 2 окт. 1975.— С. 50—57.

Sommer H., Quandt J. // Neuropsychiatrie.— 1987.— Bd 1.— N 2.— S. 89—93.

Squire L.
21.— P. 323—35.
(Stambo
Журн. мед.-биол.
Staneva
ssologie.— 1975.—
Suchane
1986.— Bd 1.— N
Szobor A
26.— P. 1948—19
(Taschev
мед.-биол. инфор
Tazaki Y.
Med. Res.— 1980.
Тимчев J
пурп.— 1981.— N
Traczyn
Neurological and
(Tratnik
голина» при забо
(Ungar G
C. 808—820.
Vamvakide
400.
Vereskey
1976.— Vol. 26.—
Verloes R.
95.— N 2.— P. 22
(Vlahov
Николов М. I
жизни и работе в
1986.— № 2.— С.
Waddingt
P. 618—620.
Waldmeie
P. 191—200.
Walsh T.
P. 103—105.
Walsh T. J.,
P. 449—452.
Васильев
№ 1.— С. 12—17.
Welbel M.
P. 66—70.
Williams
1981.— Vol. 5.— N
Windisch
N 2.— S. 83—88.
Winzee I.
P. 97—105.
Wocjian J.,
and psychiatric pra
Woers M.
York, 1979.— P. 37

Squire L. R., Davis H. P. // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.— 1981.— Vol. 21.— P. 323—356.

(Stambolova S., Kostova R.) Стамболова Св., Костова Р. // Журн. мед.-биол. информ. (НРБ).— 1987.— № 3.— С. 22—24.

Staneva—Stogcheva D., Rainova L., Georgieva A. // Aggressologie.— 1975.— Vol. 16.— N 13.— P. 15—18.

Suchanek—Fröhlich H., Wunderlich E. // Neuropsychiatrie.— 1986.— Bd 1.— N 1.— S. 45—48.

Szobor A., Klein M. // Arzneim.— Forsch. (Drug Res.).— 1976.— Vol. 26.— P. 1948—1989.

(Tashev T. et al.) Ташев Т., Влахова-Николова В. // Журн. мед.-биол. информ. (НРБ).— 1987.— № 3.— С. 18—21.

Tazaki Y., Omae F., Kuromaru Sh., Ohtomo E. et al. // J. Intern. Med. Res.— 1980.— Vol. 8.— N 2.— P. 119—126.

Тимчев Л., Костова Р. // Проблемы невролог., психиатр. и неврохирург.— 1981.— № 9.— С. 90—94.

Traczynska-Kubin H., Michalowicz R. // Symp. Nootropil in Neurological and Psychiatric Practice.— Moscow, 1978.— P. 55—61.

(Tratnik E.) Тратник Е. // Мат. конф. «Применение сермиона «тицерголина» при заболеваниях сосудов мозга».— Рига, 1987.— С. 109—119.

(Ungar G.) Унгар Дж. // Физиол. человека.— 1977.— Т. 3.— № 5.— С. 808—820.

Vamvakides A. // Ann. pharmaceutiq. franc.— 1987.— Vol. 45.— P. 389—400.

Verecskey L., Szporny L. // Arzneim.—Forsch.— (Drug Res.).— 1976.— Vol. 26.— P. 1933—1939.

Verloes R., Scotto A.— M. et al. // Psychopharmacology.— 1988.— Vol. 95.— N 2.— P. 226—230.

(Vlahov B. et al.) Влахов В., Йорданов И., Бакрачева Н., Николов М. Влияние на некоторые психические функции у здоровых лиц при жизни и работе в условиях высокогорной экспедиции // Журн. мед.-биол. информ.— 1986.— № 2.— С. 22—27.

Waddington I. L., Gross A. I. // Nature (Lond.).— 1978.— Vol. 276.— P. 618—620.

Waldmeier P. C., Maitre L. // Eur. J. Pharmacol.— 1978.— Vol. 47.— P. 191—200.

Walsh T. J., Palfai T. // Pharmacol. Biochem. Behav.— 1978.— Vol. 8.— P. 103—105.

Walsh T. J., Palfai T. // Pharmacol. Biochem. Behav.— 1979.— Vol. 11.— P. 449—452.

Васильева Т., Маркова Т. // Журн. мед.-биол. информ.— 1983.— № 1.— С. 12—17.

Welbel M. D. // 2nd Intern. Symp. on Nootropic Drugs.— Mexico, 1981.— P. 66—70.

Williams P. M., Thomas B. A. // Progr. Neuropsychopharmacol.— 1981.— Vol. 5.— N 4.— P. 335—342.

Windisch M., Piswanger A. // Neuropsychiatrie.— 1987.— Bd 1.— N 2.— S. 83—88.

Winzee I. P., Vogel W. // J. Genet. Psychol.— 1969.— Vol. 115.— P. 97—105.

Wocjian J., Chmiel B., Eibl M. et al. // Symp. Nootropil in neurological and psychiatric practice.— Moscow, 1978.— P. 45—54.

Woers M. H. van // Brain acetylcholin and neuropsychiatric diseases.— New York, 1979.— P. 373—393.

- Wolkowitz O. M., Tinklenberg I. R., Weingartner H. // Neuropsychobiology.— 1985.— Vol. 14.— P. 133—156.
- Wolthuis O. L., Nickolson V. J. // 3rd Congr. Int. College of Psychosomatic Medicine.— 15-19 Sept. 1975.— P. 135—149.
- Yonkov D. I., Roussinov K. S. // Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.— 1978.— Vol. 4.— N 2.— P. 36—43.
- Yonkov D., Roussinov K. // Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.— 1981.— Vol. 7.— N 1.— P. 25—32.
- Yonkov D. I., Roussinov K. S. // Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.— 1983.— Vol. 9.— N 3.— P. 11—17.
- Yshikawa K., Saito S. // Psychopharmacology.— 1978.— Vol. 56.— P. 127—132.
- Юванц П., Йонаш Ю. // Применение кавинтона в гериатрической практике.— Киев, 1984.— С. 3—13.
- Zimmerman F. T., Ross S. // Ann. Neurol. Psychiatr.— 1944.— Vol. 51.— P. 446—451.

Монография

Геннадий Васильевич Ковалев

НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Редактор В. И. Пулин
Худож. редактор Т. В. Давыдова
Художник В. Э. Коваль
Технический редактор В. И. Фишер
Корректоры Э. С. Долгилевич, Л. А. Лукина, Е. А. Мазанова

ИБ № 1298

Сдано в набор 20.09.89. Подписано в печать 15.05.90. НМ 00511.
Формат 60×90¹/₁₆. Бумага офсетная № 1. Гарнитура Тип Таймс.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 23,0. Усл. кр.-отт. 23,5. Уч.-изд. л. 23,86
Тираж 5100 экз. Заказ 2805. Цена 5 р.

Нижне-Волжское книжное издательство
400066, Волгоград, ул. Советская, 4

Госкомиздат РСФСР
Полиграфическое производственное объединение «Офсет»
Управления издательства, полиграфии и книжной торговли
Волгоградского облисполкома
400001, Волгоград, ул. КИМ, 6

iner M. /
ge of Psychoso-
armacol. Bulg.—
Bulg.— 1981.—
armacol. Bulg.—
8.— Vol. 56.—
ической практи-
т.— 1944.— Vol.

азанова

НМ 00511.
Тип Таймс.
изд. л. 23,86

о
ение «Офсет»
ой торговли



АЦЕТАМ



АЦЕТАМ



5 py6.

НОВАТОРСТВО И ПРОГРЕСС
В.Б.КОВАЛЕВ